

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levitra 5 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 5 mg vardenafil (som hydrochloridtrihydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Orange, runde tabletter, mærket med BAYER-kors på den ene side og ”5” på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af erektil dysfunktion hos voksne mænd. Erektile dysfunktion er manglende evne til at opnå eller vedligeholde en erektion af penis, som er tilstrækkelig til tilfredsstillende seksuel aktivitet.

For at Levitra kan være effektiv, er seksuel stimulation nødvendig.

Levitra er ikke indiceret til brug hos kvinder.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Anvendelse hos voksne mænd

Den anbefalede dosis er 10 mg, som tages efter behov 25 til 60 minutter før seksuel aktivitet. På basis af effekt og tolerance kan dosis øges til 20 mg eller nedsættes til 5 mg. Den anbefalede maksimale dosis er 20 mg. Den anbefalede maksimale dosisfrekvens er én gang i døgnet. Levitra kan tages uafhængigt af måltiderne. Indsætning af effekt kan forsinkes hvis tabletterne tages sammen med et fedtrigt måltid (se pkt.5.2).

Anvendelse hos ældre mænd

Da vardenafil clearance er reduceret hos ældre patienter (se pkt. 5.2), bør startdosis være 5 mg. På basis af effekt og tolerance kan dosis øges til 10 mg og 20 mg.

Anvendelse hos børn og unge

Levitra er ikke beregnet til personer under 18 år. Der er ingen relevant indikation for brug af Levitra til børn.

Anvendelse hos patienter med nedsat leverfunktion

En startdosis på 5 mg bør overvejes hos patienter med let og moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A-B). Vurderet ud fra tolerance og effekt kan dosis efterfølgende øges. Den anbefalede maksimale dosis hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) er 10 mg (se pkt. 4.3 og 5.2).

Anvendelse hos patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Hos patienter med stærk nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance < 30 ml/min) bør en startdosis på 5 mg overvejes. Vurderet ud fra tolerance og effekt kan dosis øges til 10 mg og 20 mg.

Anvendelse hos patienter som anvender anden medicin

Ved anvendelse i kombination med CYP3A4-inhibitorer som f.eks. erythromycin eller clarithromycin, bør dosis af vardenafil ikke overskride 5 mg (se pkt. 4.5).

Til oral anvendelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Samtidig administration af vardenafil og nitrater eller nitrogenoxid-donorer (som amylnitrit) under enhver form er kontraindiceret (se pkt. 4.5 og 5.1).

Levitra er kontraindiceret til patienter, som på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) har nedsættelse af synet på det ene øje. Kontraindikationen gælder, uanset om synsnedsættelsen opstod i forbindelse med brug af PDE5-hæmmere eller ej (se pkt. 4.4).

Generelt bør stoffer til behandling af erektil dysfunktion ikke anvendes af mænd som frarådes seksuel aktivitet (f.eks. patienter med alvorlige kardiovaskulære lidelser som ustabil angina pectoris eller alvorligt hjertesvigt [New York Heart Association III eller IV]).

Sikkerheden af vardenafil er ikke undersøgt i følgende patientundergrupper og dets anvendelse er derfor kontraindiceret indtil yderligere information er tilgængelig: Alvorlig leverinsufficiens (Child-Pugh C), terminal nyresygdom med behov for dialyse, hypotension (blodtryk < 90/50 mmHg), nyligt overstået stroke eller hjerteinfarkt (indenfor de sidste seks måneder), ustabil angina pectoris og kendte arvelige degenerative sygdomme i retina som retinitis pigmentosa.

Samtidig administration af vardenafil og de potente CYP3A4-inhibitorer ketoconazol og itraconazol (oral formulering) er kontraindiceret hos mænd over 75 år.

Samtidig administration af vardenafil og HIV-protease-inhibitorer som for eksempel ritonavir og indinavir er kontraindiceret, da de er meget potente CYP3A4-inhibitorer (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Før farmakologisk behandling påbegyndes bør der optages anamnese og foretages fysisk undersøgelse for at diagnosticere erektil dysfunktion og undersøge potentielle underliggende årsager.

Inden påbegyndelse af nogen som helst form for behandling af erektil dysfunktion bør lægen undersøge patientens kardiovaskulære tilstand, da der er en vis kardiel risiko forbundet med seksuel aktivitet (se pkt. 4.3). Vardenafil har vasodilaterende egenskaber resulterende i mild og forbigående sænkning af blodtrykket (se pkt. 5.1). Patienter med obstruktion af venstresidig ventrikulær udløb, f.eks. aorta stenose og idiopatisk hypertrofisk subaorta stenose, kan være følsomme over for virkningen af vasodilatorer inklusiv phosphodiesterase type 5 inhibitorer.

Præparater til behandling af erektil dysfunktion bør anvendes med forsigtighed hos patienter med anatomisk deformitet af penis (som f.eks. vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronie's sygdom), eller hos patienter med lidelser, som kan prædisponere til priapisme (som f.eks. seglcellanæmi, multipelt myelom eller leukæmi).

Sikkerhed og effektivitet af kombinationer af vardenafil og andre behandlinger for erektil dysfunktion er ikke undersøgt. Anvendelse af sådanne kombinationer anbefales derfor ikke.

Samtidig anvendelse af alfa-blokkere og vardenafil kan hos nogle patienter føre til symptomatisk hypotension, da de begge er vasodilatorer. Behandling samtidigt med vardenafil bør kun initieres såfremt patienten er i stabil alfa-blokker-behandling. Hos de patienter, der er i stabil alfa-blokker-behandling, bør vardenafil initieres med den laveste anbefalede startdosis på 5 mg. Vardenafil kan administreres på et hvilket som helst tidspunkt med tamsulosin. Sammen med andre alfa-blokkere bør en separation af tidspunktet for doseringen overvejes, når vardenafil er ordineret samtidigt (se pkt. 4.5). Hos de patienter, der allerede får en optimeret dosis af vardenafil, bør behandling med alfa-blokker initieres med den laveste dosis. Gradvis stigning i doseringen af alfa-blokker kan associeres med yderligere reduktion af blodtryk hos patienter, der får vardenafil.

Samtidig anvendelse af vardenafil og potente CYP3A4-inhibitorer som f.eks. itraconazol og ketoconazol (oral formulering) bør undgås pga. markant øgede plasmakoncentrationer af vardenafil ved kombination med disse lægemidler (se pkt. 4.5 og 4.3).

Dosisjustering af vardenafil kan være nødvendig ved samtidig indgift af moderate CYP3A4-inhibitorer som erythromycin og clarithromycin (se pkt. 4.5 og 4.2).

Samtidigt indtag af grapefrugt juice forventes at øge plasmakoncentrationen af vardenafil. Kombinationen bør undgås (se pkt. 4.5).

Enkeldoser på 10 mg og 80 mg vardenafil har vist sig at kunne forlænge QTc-intervallet med en middelværdi på henholdsvis 8 msek og 10 msek. Enkeldoser på 10 mg vardenafil givet samtidigt med 400 mg gatifloxacin, et lægemiddel med sammenlignelig QT-effekt, viste også en additiv QTc-effekt på 4 msek. i forhold til effekten ved hvert lægemiddel for sig. Den kliniske virkning af disse QT-ændringer kendes ikke (se pkt. 5.1).

Den kliniske relevans heraf er ukendt og kan ikke generaliseres til alle patienter under alle forhold, da det vil afhænge af individuelle risikofaktorer og modtagelighed som kan være til stede på hvilket som helst tidspunkt hos enhver given patient. Lægemidler som kan forlænge QTc-intervallet, inklusiv vardenafil, bør undgås hos patienter med relevante risikofaktorer, f.eks. hypokaliæmi; medfødt QT-forlængelse; samtidig administration af klasse 1a antiarytmika (f.eks. chinidin, prokainamid) eller klasse 3 (f.eks. amiodaron, sotalol).

Der er rapporteret synsdefekter og tilfælde af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) i forbindelse med indtagelse af Levitra og andre PDE5-hæmmere. Patienten skal informeres om, at han skal stoppe med at tage Levitra og omgående konsultere en læge, hvis der pludseligt opstår synsdefekt (se pkt. 4.3).

In vitro-undersøgelser med humane blodplader indikerer at vardenafil ikke har antiaggregatorisk effekt i sig selv men ved høje (over-terapeutiske) koncentrationer forstærker vardenafil den antiaggregatoriske effekt af nitrogenoxiddonoren natriumnitroprussid. Vardenafil, alene eller i kombination med acetylsalicylsyre, har ingen effekt på blødningstiden hos mennesker (se pkt. 4.5). Der findes ingen oplysninger om sikkerhed ved indgift af vardenafil hos patienter med blødningsforstyrrelser eller aktivt peptisk mavesår. Derfor bør vardenafil kun gives til disse patienter efter omhyggeligt at have vurderet fordele overfor risici.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkninger af andre præparater på vardenafil

In vitro-undersøgelser:

Vardenafil metaboliseres overvejende af leverenzymen via cytokrom P450 (CYP)-isoformen 3A4 men også via CYP3A5- og CYP2C-isoformer. Derfor kan hæmmere af disse isoenzymer reducere vardenafil clearance.

In vivo-undersøgelser:

Samtidig indgift af HIV-proteasehæmmeren indinavir (800 mg 3 gange daglig), en potent CYP3A4-inhibitor, og vardenafil (10 mg) medførte en 16 dobbelt stigning af vardenafil AUC og en 7 dobbelt øgning af vardenafil C_{max} . Efter 24 timer var plasmaniveauet af vardenafil faldet til 4% af det maksimale vardenafil plasmaniveau (C_{max}).

Samtidig indgift af vardenafil og ritonavir (600 mg 2 gange dagligt) medførte en 13 dobbelt øgning af vardenafil C_{max} og en 49 dobbelt stigning af vardenafil AUC₀₋₂₄ ved samtidig indgift af 5 mg vardenafil. Interaktionen er en konsekvens af ritonavirs blokering af Levitras hepatiske metabolisme. Ritonavir er en meget potent CYP3A4-inhibitor som også hæmmer CYP2C9. Ritonavir forlængede signifikant halveringstiden af Levitra til 25,7 timer (se pkt. 4.3).

Samtidig indgift af ketoconazol (200 mg), en potent CYP3A4-inhibitor, og vardenafil (5 mg) medførte en 10 dobbelt øgning af vardenafil AUC og en 4 dobbelt øgning af vardenafil C_{max} (se pkt. 4.4).

Skønt der ikke er foretaget specifikke interaktionsundersøgelser, kan samtidig anvendelse af andre potente CYP3A4-inhibitorer (som itraconazol) forventes at medføre vardenafil plasmaniveauer sammenlignelige med dem frembragt af ketoconazol. Samtidig indgift af vardenafil og potente CYP 3A4-inhibitorer som f.eks. itraconazol og ketoconazol (oral anvendelse) bør undgås (se pkt 4.3 og 4.4). Hos mænd over 75 år er samtidig brug af vardenafil og itraconazol eller ketoconazol kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig indgift af erythromycin (500 mg 3 gange dagligt), en CYP3A4-inhibitor, og vardenafil (5 mg) medførte en 4 dobbelt øgning af vardenafil AUC og en 3 dobbelt øgning af C_{max} . Selv om der ikke er udført et specifikt interaktionsstudie, kan samtidig indgift af clarithromycin forventes at medføre lignende indvirkninger på vardenafil AUC og C_{max} . Det kan være nødvendigt at justere dosis af vardenafil, når det anvendes sammen med en moderat CYP3A4-inhibitor som f.eks. erythromycin eller clarithromycin (se pkt. 4.2. og 4.4). Hos raske frivillige forsøgspersoner havde cimetidin (400 mg 2 gange dagligt), en non-specifik cytokrom P450-inhibitor, ingen effekt på vardenafil AUC og C_{max} ved indgift sammen med vardenafil (20 mg).

Grapefrugtjuice, som er en svag hæmmer af CYP3A4-metabolisme i tarmvæggen, kan medføre moderat øget plasmakoncentration af vardenafil (se pkt. 4.4).

Farmakokinetikken af vardenafil (20 mg) blev ikke påvirket af samtidig indgift af H2-antagonisten ranitidin (150 mg 2 gange dagligt), digoxin, warfarin, glibenclamid, alkohol (gennemsnitligt maksimalt niveau på 73 mg/dl alkohol i blodet), eller enkeltdoser af antacida (magnesiumhydroxid/aluminiumhydroxid).

Selvom der ikke er foretaget specifikke interaktionsundersøgelser for alle lægemidler, viste populationsfarmakokinetiske analyser, at vardenafil's farmakokinetik ikke blev påvirket ved samtidig indgift af følgende stoffer: Acetylsalicylsyre, ACE-hæmmere, beta-blokkere, svage CYP3A4-inhibitorer, diuretika og lægemidler til behandling af diabetes (sulfonylurinstoffer og metformin).

Virksomheder af vardenafil på andre præparater

Der findes ikke data for interaktion mellem vardenafil og non-specifikke phosphodiesterase inhibitorer som theofyllin eller dipyridamol.

In vivo-undersøgelser:

Der blev ikke observeret en forstærket hypotensiv effekt af sublingual nitroglycerin (0,4 mg), når vardenafil (10 mg) blev givet med varierende tidsintervaller (1 til 24 timer) forud for nitroglycerindosen i et studie med 18 raske mandlige forsøgspersoner. Vardenafil 20 mg forstærkede den hypotensive effekt af sublingual nitroglycerin (0,4 mg) indtaget 1 og 4 timer efter vardenafil administration hos raske midaldrende forsøgspersoner. Der sås ingen effekt på blodtrykket når nitroglycerin blev indtaget 24 timer efter administration af en enkelt dosis vardenafil på 20 mg. Hos patienter findes der imidlertid ikke oplysninger om vardenafils mulige forstærkning af nitraters hypotensive effekt, og samtidig administration er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Nicorandil er en hybrid bestående af en kaliumkanalåbner og nitrat. På grund af nitratkomponenten kan det potentielt have alvorlige interaktioner med vardenafil.

Eftersom alfa-blokker-monoterapi kan medføre markant blodtrykkssænkning, især postural hypotension og synkope, blev der udført interaktionsstudier med vardenafil. I to interaktionsstudier med raske normotensive frivillige efter forceret titrering til høje doser af alfa-blokkerne tamsulosin eller terazosin blev hypotension (i nogle tilfælde symptomatisk) rapporteret i et signifikant antal af personer efter samtidig administration af vardenafil. Blandt personer behandlet med terazosin blev hypotension observeret hyppigere, når vardenafil og terazosin blev givet samtidig, end når doseringerne var separeret med et tidsinterval på 6 timer.

Baseret på resultater af interaktionsstudierne med vardenafil hos patienter med benign prostata hyperplasi (BPH) i stabil behandling med tamsulosin eller terazosin:

- Når vardenafil blev givet i doser på 5, 10 og 20 mg på baggrund af stabil behandling med tamsulosin, var der ingen symptomatisk reduktion i blodtrykket selvom 3/21 patienter behandlet med tamsulosin viste symptomatisk forbigående tilfælde af systolisk blodtryk på mindre end 85 mmHg.
- Når 5 mg vardenafil blev givet samtidig med 5 eller 10 mg terazosin, oplevede én ud af 21 patienter symptomatisk postural hypotension. Hypotension var ikke observeret, når administrationen af 5 mg vardenafil og terazosin blev separeret med 6 timer.

Derfor bør samtidig behandling kun initieres, hvis patienten er i stabil behandling med alfa-blokker. Hos de patienter, der er i stabil alfa-blokker-behandling, bør vardenafil initieres med den laveste anbefalede startdosis på 5 mg. Levitra kan administreres på et hvilket som helst tidspunkt med tamsulosin. Sammen med andre alfa-blokkere bør en separation af tidspunktet for doseringen overvejes, når vardenafil er ordineret samtidigt (se pkt. 4.4).

Der sås ingen signifikante interaktioner ved indgift af vardenafil (20 mg) sammen med warfarin (25 mg), som metaboliseres via CYP2C9, eller digoxin (0,375 mg). Den relative biotilgængelighed af glibenclamid (3,5 mg) blev ikke påvirket af samtidig indgift af vardenafil (20 mg). I et specifikt studie hvor vardenafil (20 mg) blev administreret samtidigt med slow-release nifedipin (30 mg eller 60 mg) hos hypertensive patienter, sås en yderligere reduktion af supin systolisk blodtryk med 6 mmHg og supin diastolisk blodtryk med 5 mmHg ledsaget af en øgning af hjertefrekvensen med 4 slag pr. minut.

Ved samtidig indgift af vardenafil (20 mg) og alkohol (gennemsnitligt maksimalt niveau på 73 mg/dl alkohol i blodet) forstærkede vardenafil ikke effekten af alkohol på blodtryk og hjertefrekvens, og vardenafils farmakokinetik forblev uændret.

Vardenafil (10 mg) forstærkede ikke den af acetylsalicylsyre (81 mg x 2) forlængede blødningstid.

4.6 Graviditet og amning

Levitra er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

Der findes ingen studier med vardenafil hos gravide kvinder.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Da der er rapporteret svimmelhed og abnormt syn i kliniske undersøgelser med vardenafil, bør patienter være opmærksomme på, hvordan de reagerer på Levitra, inden de kører bil eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Mere end 9500 patienter har fået Levitra i kliniske undersøgelser. Bivirkningerne var generelt forbigående og milde til moderate. De hyppigst rapporterede bivirkninger, som forekommer hos $\geq 10\%$ af patienterne, er hovedpine og ansigtsrødme.

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Følgende bivirkninger er rapporteret:

Systemorgan-klasser	Meget almindelige ($\geq 1/10$)	Almindelige ($\geq 1/100$ til, $< 1/10$)	Ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til, $< 1/100$)*	Sjældne ($\geq 1/10.000$ til, $< 1/1.000$)*	Ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Immunsystemet				Hypersensitivitet	
Psykiske forstyrrelser				Angst	
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed	Somnolens	Synkope Kramper Global transitorisk amnesi	
Øjne inkl. relaterede undersøgelser			Øget lakrimation Synsforstyrrelser (inkl. øget lysfølsomhed) Chromatopsia Conjunktivitis Sløret syn	Øget intraokulært tryk	Non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati Synsdefekt
Øre og labyrint					Pludselig døvhed**
Hjerte inkl. relaterede undersøgelser			Takykardi Hjertebanken	Angina pectoris Myokardie iskæmi	Myocardieinfarkt
Vaskulære sygdomme inkl. relaterede undersøgelser	Ansigtsrødme		Hypertension Hypotension Ortostatisk hypotension		
Luftveje, thorax og mediastinum		Nasal obstruktion	Dyspnø Epistaxis	Larynxødem	

Mave-tarmkanalen inkl. relaterede undersøgelser		Dyspepsi Kvalme	Unormale leverprøver Forhøjet GGTP		
Hud og subkutane væv			Fotosensitivitet Ansigtssødem Udslæt		
Knogler, led, muskler og bindevæv inkl. relaterede undersøgelser			Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet Myalgi Rygsmærter	Muskelrigiditet	
Det reproduktive system og mammae				Priapisme Øget erektion (vedvarende eller smertefulde erektioner)	

*For bivirkninger rapporteret hos <1% af patienterne, er kun de, som berettiger til særlig opmærksomhed pga. deres mulige forbindelse til alvorlige sygdomstilstande eller som på anden måde er klinisk relevante, nævnt.

**Pludselig nedsat hørelse eller tab af hørelse er indberettet i få tilfælde efter markedsføringen og fra kliniske studier, hvor der anvendes PDE5-hæmmere, herunder vardenafil.

Indrapporteringer efter markedsføring af andre lægemidler i denne terapeutiske klasse: Vaskulære sygdomme: Der er efter markedsføringen af et andet lægemiddel tilhørende samme gruppe rapporteret tidsmæssig sammenhæng med alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusive hjerneblødning, pludselig hjertedød, transitorisk iskæmi, ustabil angina og ventrikulær arytmi.

4.9 Overdosering

I enkeltdosisundersøgelser med frivillige forsøgspersoner tålte doser op til 80 mg pr. døgn uden fremkomst af alvorlige bivirkninger.

Ved indgift af vardenafil i højere doser og hyppigere end anbefalet (40 mg 2 gange dagligt) blev der rapporteret stærke rygsmærter. Dette var ikke associeret med muskel- eller neurologisk toksicitet.

I tilfælde af overdosering bør der gives symptomatisk behandling efter behov. Renal dialyse forventes ikke at øge clearance, da vardenafil i høj grad er bundet til plasmaproteiner og ikke udskilles af betydning i urinen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler anvendt ved erektil dysfunktion, ATC-kode: G04BE09.

Vardenafil er en oral behandling til forbedring af erektil funktion hos mænd med erektil dysfunktion. Svækket erektil funktion genoprettes ved at blodgennemstrømningen til penis øges på en naturlig måde ved seksuel stimulation.

Erektion af penis er en hæmodynamisk proces. Ved seksuel stimulation frigives nitrogenoxid. Nitrogenoxid aktiverer derefter enzymet guanylatcyklase, hvilket resulterer i øgede koncentrationer af cyklisk guanodinmonofosfat (cGMP) i corpus cavernosum. Dette bevirker en afslapning af den glatte

muskulatur og tillader blodet at strømme til penis. Niveauet af cGMP reguleres af syntesehastigheden via guanulacyklase og af nedbrydningshastigheden via cGMP hydrolyserende phosphodiesteraser (PDE'er).

Vardenafil er en potent og selektiv hæmmer af cGMP-specifik phosphodiesterase type 5 (PDE5), den mest markante PDE i human corpus cavernosum. Vardenafil øger kraftigt effekten af endogen nitrogenoxid i corpus cavernosum ved at hæmme PDE5. Når nitrogenoxid frigives som respons på seksuel stimulation, fører vardenafils hæmning af PDE5 til øgede cGMP-niveauer i corpus cavernosum. Derfor er seksuel stimulation nødvendig for vardenafils positive terapeutiske effekt.

In vitro-undersøgelser har vist, at vardenafil er mere potent overfor PDE5 end andre kendte phosphodiesteraser (> 15 gange i forhold til PDE6, > 130 gange i forhold til PDE1, > 300 gange i forhold til PDE11, og > 1000 gange i forhold til PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 og PDE10).

I en penis-pletysmografiundersøgelse (RigiScan) bevirkede vardenafil 20 mg en erektion vurderet tilstrækkelig til gennemførelse af samleje (60% stivhed i RigiScan), hos nogle mænd allerede 15 minutter efter indtagelse. Disse forsøgspersoners samlede respons på vardenafil var statistisk signifikant 25 minutter efter indtagelse, sammenlignet med placebo.

Vardenafil forårsager let og forbigående blodtryksfald, der i de fleste tilfælde ikke kommer til udtryk som klinisk virkning. Efter 20 mg og 40 mg vardenafil var det gennemsnitlige maksimale fald i supin systolisk blodtryk $-6,9$ mmHg for 20 mg og $-4,3$ mmHg for 40 mg vardenafil, sammenlignet med placebo. Denne effekt er i overensstemmelse med den vasodilatoriske effekt af PDE-inhibitorer og skyldes formentlig øgede cGMP-niveauer i vasculære glatte muskelceller. Enkeldoser og flere orale doser af vardenafil på op til 40 mg bevirkede ingen klinisk relevante EKG-ændringer for normale mandlige frivillige forsøgspersoner.

Et enkeltdosis, dobbelt-blindt, cross-over, randomiseret studie med 59 raske mænd sammenlignede effekten på QT-intervallet mellem vardenafil (10 og 80 mg), sildenafil (50 mg og 400 mg) og placebo. Moxifloxacin (400 mg) var inkluderet som aktiv intern kontrol. Påvirkninger af QT-intervallet blev målt en time efter dosering (gennemsnitlig T_{max} for vardenafil). Det primære formål med dette studie var at udelukke en effekt større end 10 msek (dvs. påvise manglende effekt) på QTc-intervallet med en enkelt oral dosis på 80 mg vardenafil sammenlignet med placebo, målt som ændringen i Fridericia's korrektionsformel ($QTcF=QT/RR^{1/3}$) en time efter dosering, sammenlignet med udgangsværdien. Resultaterne for vardenafil viste en øgning i QTc (Fridericia) på 8 msek (90% CI: 6-9) og 10 msek (90% CI: 8-11) ved doser på 10 og 80 mg sammenlignet med placebo, og en øgning i QTci på 4 msek (90% CI: 3-6) og 6 msek (90% CI: 4-7) ved doser på 10 og 80 mg sammenlignet med placebo en time efter dosering. Ved T_{max} var kun ændringen i middelværdi for QTcF for 80 mg vardenafil udenfor den i studiet fastsatte grænse (middelværdi 10 msek, 90% CI (8-11)). Når den individuelle korrektionsformel blev anvendt var ingen af værdierne udenfor grænsen.

I et separate studie efter markedsføringen på 44 raske frivillige blev enkeltdoser på 10 mg vardenafil eller 50 mg sildenafil givet samtig med 400 mg gatifloxacin, som er et lægemiddel med sammenlignelig QT-effekt. Både vardenafil og sildenafil viste en stigning i Fridericia QTc-effekten på 4 msek. (vardenafil) og 5 msek. (sildenafil) i forhold til effekten ved hvert lægemiddel for sig. Den faktiske kliniske virkning af disse QT-ændringer kendes ikke.

Yderligere oplysninger om kliniske undersøgelser

I kliniske undersøgelser blev vardenafil givet til mere end 3750 mænd med erektil dysfunktion (ED) i alderen 18-89 år, hvoraf mange havde flere samtidige sygdomstilstande. Over 1630 patienter har været behandlet med Levitra i seks måneder eller længere. Heraf har mere end 730 været behandlet i et år eller længere. De følgende patientgrupper var repræsenteret: Ældre (22%), patienter med hypertension (35%), diabetes mellitus (29%), iskæmisk hjertesygdom og andre kardiovaskulære sygdomme (7%), kronisk lungesygdom (5%), depression (5%), radikal prostatektomi (9%). De følgende grupper var ikke velrepræsenterede i kliniske undersøgelser: Ældre (>75 år, 2,4%) og patienter med visse kardiovaskulære tilstande (se pkt. 4.3). Der er ikke foretaget kliniske undersøgelser med patienter med

CNS-sygdomme (undtagen rygmarvsskader), stærkt nedsat nyre- eller leverfunktion, bækken kirurgi (med undtagelse af nervebesparende prostatektomi) eller bækken-læsion eller røntgenbehandling og hypoaktiv seksuel lyst eller penis-deformiteter.

I de pivotale undersøgelser resulterede behandling med vardenafil i en forbedring af erektil funktion sammenlignet med placebo. Hos det begrænsede antal patienter som forsøgte samleje op til fire til fem timer efter indtagelse af dosis var succesraten for penetration og vedligeholdelse af erektion konsistent større end for placebo.

I fikseret-dosis studier med en bred sammensat population af mænd med erektil dysfunktion, opnåede 68% (5 mg), 76% (10 mg) og 80% (20 mg) af patienterne succesfuld penetration (SEP 2) sammenlignet med 49% for placebo over en tre måneders periode. I denne bredt sammensatte ED-population var evnen til at vedligeholde erektion (SEP 3) 53% (5 mg), 63% (10 mg) og 65% (20 mg) sammenlignet med placebo.

I poolede data fra de større effektivitetsstudier var andelen af patienter, som opnåede succesfuld penetration vha. vardenafil: Psykogen erektil dysfunktion (77-87%), kombineret erektil dysfunktion, (69-83%), organisk erektil dysfunktion (64-75%), ældre (52-75%), iskæmisk hjertesygdom (70-73%) hyperlipædem (62-73%), kronisk lungesygdom (74-78%) depression (59-69%) og patienter som samtidigt blev behandlet med antihypertensiva (62-73%).

I en klinisk undersøgelse med patienter med diabetes mellitus forbedrede vardenafil signifikant scoren for erektil funktionsdomæne, evnen til at opnå og vedligeholde en erektion tilstrækkelig til samleje og stivhed af penis, sammenlignet med placebo ved vardenafil doser på 10 mg og 20 mg. Responsraterne for evnen til at opnå og vedligeholde en erektion var 61% og 49% for 10 mg og 64% og 54% for 20 mg vardenafil sammenlignet med 36% og 23% for placebo for patienter som gennemførte tre måneders behandling.

I en klinisk undersøgelse med post prostatektomerede patienter forbedrede vardenafil signifikant scoren for erektil funktionsdomæne, evnen til at opnå og vedligeholde en erektion tilstrækkelig til samleje og stivhed af penis sammenlignet med placebo ved vardenafil doser på 10 mg og 20 mg. Responsraterne for evnen til at opnå og vedligeholde en erektion var 47% og 37% for 10 mg og 48% og 34% for 20 mg vardenafil sammenlignet med 22% og 10% for placebo for patienter som gennemførte tre måneders behandling.

I en fleksibel-dosis klinisk undersøgelse med patienter med rygmarvsskader forbedrede vardenafil signifikant scoren for erektil funktionsdomæne, evnen til at opnå og vedligeholde en erektion tilstrækkelig til samleje og stivhed af penis, sammenlignet med placebo. Antallet af patienter som vendte tilbage til en normal erektil funktionsdomæne score (>26) var 53% for vardenafil sammenlignet med 9% for placebo. Responsraterne for evnen til at opnå og vedligeholde en erektion var 76% og 59% for vardenafil sammenlignet med 41% og 22% for placebo for patienter som gennemførte tre måneders behandling, hvilket var klinisk og statistisk signifikant ($p < 0,001$).

Sikkerheden og effekten af vardenafil var opretholdt i langtidsstudier.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Vardenafil absorberes hurtigt med maksimal observeret plasmakoncentration opnået hos nogle mænd så tidligt som 15 minutter efter oral administration. I 90% af tilfældene blev den maksimale plasmakoncentration imidlertid nået inden for 30 til 120 minutter (median 60 minutter) efter oral indgift i fastende tilstand. Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed er 15%. Oral indgift af vardenafil øgede AUC og C_{max} næsten proportionalt med dosis over det anbefalede dosisområde (5-20 mg).

Ved indgift af vardenafil sammen med et fedtrigt måltid (indeholdende 57% fedt) reduceres absorptionshastigheden med en øgning af median T_{max} på en time og en gennemsnitlig sænkning af C_{max} på 20%. AUC for vardenafil påvirkes ikke. Efter et måltid indeholdende 30% fedt er hastigheden og graden af absorptionen af vardenafil (T_{max} , C_{max} og AUC) uændret sammenlignet med indgift i fastende tilstand.

Distribution

Det gennemsnitlige steady-state fordelingsvolumen for vardenafil er 208 l, hvilket tyder på fordeling ind i vævene. Vardenafil og dets væsentligste cirkulerende metabolit (M1) er i høj grad bundet til plasmaproteiner (ca. 95% for både vardenafil og M1). For vardenafil såvel som for M1 er proteinbindingen uafhængig af de totale stofkoncentrationer.

Baseret på målinger af vardenafil i sæd fra raske forsøgspersoner 90 minutter efter indgift, forekommer der ikke mere end 0,00012% af indgivet dosis i patienters sæd.

Metabolisme

Vardenafil metaboliseres hovedsagelig i leveren via cytokrom P450 (CYP)-isoformen 3A4 men også via CYP3A5- og CYP2C-isoformer.

I mennesker er den væsentligste cirkulerende metabolit (M1) et resultat af en deethylering af vardenafil og er underlagt yderligere metabolisme med en plasma eliminationshalveringstid på ca. fire timer. En del af M1 er på glucuronid-form i den systemiske cirkulation. Metabolitten M1 udviser en phosphodiesterase selektivitetsprofil svarende til vardenafil og en *in vitro*-styrke overfor phosphodiesterase type 5 på ca. 28% sammenlignet med vardenafil, resulterende i et effekt bidrag på ca. 7%.

Elimination

Vardenafilens totale kropsclearance er 56 l/t med en resulterende terminal halveringstid på 4-5 timer. Efter oral indgift udskilles vardenafil som metabolitter hovedsageligt i fæces (ca. 91-95% af indgiven dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 2-6% af indgiven dosis).

Farmakokinetik hos særlige patientgrupper

Ældre

Vardenafilens lever-clearance hos raske ældre forsøgspersoner (65 år og derover) reduceredes sammenlignet med raske yngre forsøgspersoner (18-45 år). Gennemsnitlig havde ældre mænd en 52% højere AUC og en 34% højere C_{max} end yngre mænd. (Se pkt. 4.2).

Nyreinsufficiens

Hos frivillige forsøgspersoner med let til moderat nyreinsufficiens (kreatinin clearance 30-80 ml/min) svarede vardenafilens farmakokinetik til farmakokinetikken for en kontrolgruppe med normal nyrefunktion. Hos frivillige forsøgspersoner med alvorlig nyreinsufficiens (kreatinin clearance < 30 ml/min) øgedes den gennemsnitlige AUC med 21% og den gennemsnitlige C_{max} faldt med 23% sammenlignet med frivillige forsøgspersoner uden nedsat nyrefunktion. Ingen statistisk signifikant korrelation observeredes mellem kreatinin clearance og eksponering for vardenafil (AUC og C_{max}). (Se pkt. 4.2). Farmakokinetikken af vardenafil er ikke undersøgt hos patienter med behov for dialyse (Se pkt. 4.3).

Leverinsufficiens

Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A og B) reduceredes vardenafil clearance proportionelt med graden af den nedsatte leverfunktion. Hos patienter med lettere nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) øgedes den gennemsnitlige AUC og C_{max} henholdsvis 17% og 22% sammenlignet med en kontrolgruppe med raske forsøgspersoner. Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) øgedes den gennemsnitlige AUC og C_{max} henholdsvis 160% og 133%

sammenlignet med en kontrolgruppe med raske forsøgspersoner (se pkt. 4.2). Vardenafils farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med alvorlig leverinsufficiens (Child-Pugh C) (Se pkt. 4.3).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne:

Crospovidon,
magnesiumstearat,
cellulose; mikrokrySTALLINSK,
silika, kolloid vandfri

Filmovertræk:

Macrogol 400,
hypromellose,
titandioxid (E171),
gul jernoxid (E172),
rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PP/aluminium folie blisterplader i pakninger med 2, 4, 8, og 12 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/248/001-004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 6. marts 2003

Dato for seneste fornyelse: 6. marts 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levitra 10 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 10 mg vardenafil (som hydrochloridtrihydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Orange, runde tabletter, mærket med BAYER-kors på den ene side og ”10” på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af erektil dysfunktion hos voksne mænd. Erektile dysfunktion er manglende evne til at opnå eller vedligeholde en erektion af penis, som er tilstrækkelig til tilfredsstillende seksuel aktivitet.

For at Levitra kan være effektiv, er seksuel stimulation nødvendig.

Levitra er ikke indiceret til brug hos kvinder.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Anvendelse hos voksne mænd

Den anbefalede dosis er 10 mg, som tages efter behov 25 til 60 minutter før seksuel aktivitet. På basis af effekt og tolerance kan dosis øges til 20 mg eller nedsættes til 5 mg. Den anbefalede maksimale dosis er 20 mg. Den anbefalede maksimale dosisfrekvens er én gang i døgnet. Levitra kan tages uafhængigt af måltiderne. Indsætning af effekt kan forsinkes hvis tabletterne tages sammen med et fedtrigt måltid (se pkt.5.2).

Anvendelse hos ældre mænd

Da vardenafil clearance er reduceret hos ældre patienter (se pkt. 5.2), bør startdosis være 5 mg. På basis af effekt og tolerance kan dosis øges til 10 mg og 20 mg.

Anvendelse hos børn og unge

Levitra er ikke beregnet til personer under 18 år. Der er ingen relevant indikation for brug af Levitra til børn.

Anvendelse hos patienter med nedsat leverfunktion

En startdosis på 5 mg bør overvejes hos patienter med let og moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A-B). Vurderet ud fra tolerance og effekt kan dosis efterfølgende øges. Den anbefalede maksimale dosis hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) er 10 mg (se pkt. 4.3 og 5.2).

Anvendelse hos patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Hos patienter med stærk nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance < 30 ml/min) bør en startdosis på 5 mg overvejes. Vurderet ud fra tolerance og effekt kan dosis øges til 10 mg og 20 mg.

Anvendelse hos patienter som anvender anden medicin

Ved anvendelse i kombination med CYP3A4-inhibitorer, som f.eks. erythromycin eller clarithromycin bør dosis af vardenafil ikke overskride 5 mg (se pkt. 4.5).

Til oral anvendelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Samtidig administration af vardenafil og nitrater eller nitrogenoxid-donorer (som amylnitrit) under enhver form er kontraindiceret (se pkt. 4.5 og 5.1).

Levitra er kontraindiceret til patienter, som på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) har nedsættelse af synet på det ene øje. Kontraindikationen gælder, uanset om synsnedsættelsen opstod i forbindelse med brug af PDE5-hæmmere eller ej (se pkt. 4.4).

Generelt bør stoffer til behandling af erektil dysfunktion ikke anvendes af mænd som frarådes seksuel aktivitet (f.eks. patienter med alvorlige kardiovaskulære lidelser som ustabil angina pectoris eller alvorligt hjertesvigt [New York Heart Association III eller IV]).

Sikkerheden af vardenafil er ikke undersøgt i følgende patientundergrupper og dets anvendelse er derfor kontraindiceret indtil yderligere information er tilgængelig: Alvorlig leverinsufficiens (Child-Pugh C), terminal nyresygdom med behov for dialyse, hypotension (blodtryk < 90/50 mmHg), nyligt overstået stroke eller hjerteinfarkt (indenfor de sidste seks måneder), ustabil angina pectoris og kendte arvelige degenerative sygdomme i retina som retinitis pigmentosa.

Samtidig administration af vardenafil og de potente CYP3A4-inhibitorer ketoconazol og itraconazol (oral formulering) er kontraindiceret hos mænd over 75 år.

Samtidig administration af vardenafil og HIV-proteaseinhibitorer som for eksempel ritonavir og indinavir er kontraindiceret, da de er meget potente CYP3A4-inhibitorer (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Før farmakologisk behandling påbegyndes bør der optages anamnese og foretages fysisk undersøgelse for at diagnosticere erektil dysfunktion og undersøge potentielle underliggende årsager.

Inden påbegyndelse af nogen som helst form for behandling af erektil dysfunktion bør lægen undersøge patientens kardiovaskulære tilstand, da der er en vis kardiel risiko forbundet med seksuel aktivitet (se pkt. 4.3). Vardenafil har vasodilaterende egenskaber resulterende i mild og forbigående sænkning af blodtrykket (se pkt. 5.1). Patienter med obstruktion af venstresidig ventrikulær udløb, f.eks. aorta stenose og idiopatisk hypertrofisk subaorta stenose, kan være følsomme over for virkningen af vasodilatorer inklusiv phosphodiesterase type 5 inhibitorer.

Præparater til behandling af erektil dysfunktion bør anvendes med forsigtighed hos patienter med anatomisk deformitet af penis (som f.eks. vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronie's sygdom), eller hos patienter med lidelser, som kan prædisponere til priapisme (som f.eks. seglcellanæmi, multipelt myelom eller leukæmi).

Sikkerhed og effektivitet af kombinationer af vardenafil og andre behandlinger for erektil dysfunktion er ikke undersøgt. Anvendelse af sådanne kombinationer anbefales derfor ikke.

Samtidig anvendelse af alfa-blokkere og vardenafil kan hos nogle patienter føre til symptomatisk hypotension, da de begge er vasodilatorer. Behandling samtidigt med vardenafil bør kun initieres såfremt patienten er i stabil alfa-blokker-behandling. Hos de patienter, der er i stabil alfa-blokker-behandling, bør vardenafil initieres med den laveste anbefalede startdosis på 5 mg. Vardenafil kan administreres på et hvilket som helst tidspunkt med tamsulosin. Sammen med andre alfa-blokkere bør en separation af tidspunktet for doseringen overvejes, når vardenafil er ordineret samtidigt (se pkt. 4.5). Hos de patienter, der allerede får en optimeret dosis af vardenafil, bør behandling med alfa-blokker initieres med den laveste dosis. Gradvis stigning i doseringen af alfa-blokker kan associeres med yderligere reduktion af blodtryk hos patienter, der får vardenafil.

Samtidig anvendelse af vardenafil og potente CYP3A4-inhibitorer som f.eks. itraconazol og ketoconazol (oral formulering) bør undgås pga. markant øgede plasmakoncentrationer af vardenafil ved kombination med disse lægemidler (se pkt. 4.5 og 4.3).

Dosisjustering af vardenafil kan være nødvendig ved samtidig indgift af moderate CYP3A4-inhibitorer som erythromycin og clarithromycin (se pkt. 4.5 og 4.2).

Samtidigt indtag af grapefrugt juice forventes at øge plasmakoncentrationen af vardenafil. Kombinationen bør undgås (se pkt. 4.5).

Enkeldoser på 10 mg og 80 mg vardenafil har vist sig at kunne forlænge QTc-intervallet med en middelværdi på henholdsvis 8 msek og 10 msek. Enkeldoser på 10 mg vardenafil givet samtidig med 400 mg gatifloxacin, et lægemiddel med sammenlignelig QT-effekt, viste også en additiv QTc-effekt på 4 msek. i forhold til effekten ved hvert lægemiddel for sig. Den kliniske virkning af disse QT-ændringer kendes ikke (se pkt. 5.1).

Den kliniske relevans heraf er ukendt og kan ikke generaliseres til alle patienter under alle forhold, da det vil afhænge af individuelle risikofaktorer og modtagelighed som kan være til stede på hvilket som helst tidspunkt hos enhver given patient. Lægemidler som kan forlænge QTc-intervallet, inklusiv vardenafil, bør undgås hos patienter med relevante risikofaktorer, f.eks. hypokaliæmi; medfødt QT-forlængelse; samtidig administration af klasse 1a antiarytmika (f.eks. chinidin, prokainamid) eller klasse 3 (f.eks. amiodaron, sotalol).

Der er rapporteret synsdefekter og tilfælde af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) i forbindelse med indtagelse af Levitra og andre PDE5-hæmmere. Patienten skal informeres om, at han skal stoppe med at tage Levitra og omgående konsultere en læge, hvis der pludseligt opstår synsdefekt (se pkt. 4.3).

In vitro-undersøgelser med humane blodplader indikerer at vardenafil ikke har antiaggregatorisk effekt i sig selv men ved høje (over-terapeutiske) koncentrationer forstærker vardenafil den antiaggregatoriske effekt af nitrogenoxiddonoren natriumnitroprussid. Vardenafil, alene eller i kombination med acetylsalicylsyre, har ingen effekt på blødningstiden hos mennesker (se pkt. 4.5). Der findes ingen oplysninger om sikkerhed ved indgift af vardenafil hos patienter med blødningsforstyrrelser eller aktivt peptisk mavesår. Derfor bør vardenafil kun gives til disse patienter efter omhyggeligt at have vurderet fordele overfor risici.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkninger af andre præparater på vardenafil

In vitro-undersøgelser:

Vardenafil metaboliseres overvejende af leverenzymen via cytokrom P450 (CYP)-isoformen 3A4 men også via CYP3A5- og CYP2C-isoformer. Derfor kan hæmmere af disse isoenzymer reducere vardenafil clearance.

In vivo-undersøgelser:

Samtidig indgift af HIV-proteasehæmmeren indinavir (800 mg 3 gange daglig), en potent CYP3A4-inhibitor, og vardenafil (10 mg) medførte en 16 dobbelt stigning af vardenafil AUC og en 7 dobbelt øgning af vardenafil C_{max} . Efter 24 timer var plasmaniveauet af vardenafil faldet til 4% af det maksimale vardenafil plasmaniveau (C_{max}).

Samtidig indgift af vardenafil og ritonavir (600 mg 2 gange dagligt) medførte en 13 dobbelt øgning af vardenafil C_{max} og en 49 dobbelt stigning af vardenafil AUC₀₋₂₄ ved samtidig indgift af 5 mg vardenafil. Interaktionen er en konsekvens af ritonavirs blokering af Levitras hepatiske metabolisme. Ritonavir er en meget potent CYP3A4-inhibitor som også hæmmer CYP2C9. Ritonavir forlængede signifikant halveringstiden af Levitra til 25,7 timer (se pkt. 4.3).

Samtidig indgift af ketoconazol (200 mg), en potent CYP3A4-inhibitor, og vardenafil (5 mg) medførte en 10 dobbelt øgning af vardenafil AUC og en 4 dobbelt øgning af vardenafil C_{max} (se pkt. 4.4).

Skønt der ikke er foretaget specifikke interaktionsundersøgelser, kan samtidig anvendelse af andre potente CYP3A4-inhibitorer (som itraconazol) forventes at medføre vardenafil plasmaniveauer sammenlignelige med dem frembragt af ketoconazol. Samtidig indgift af vardenafil og potente CYP 3A4-inhibitorer som f.eks. itraconazol og ketoconazol (oral anvendelse) bør undgås (se pkt 4.3 og 4.4). Hos mænd over 75 år er samtidig brug af vardenafil og itraconazol eller ketoconazol kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig indgift af erythromycin (500 mg 3 gange dagligt), en CYP3A4-inhibitor, og vardenafil (5 mg) medførte en 4 dobbelt øgning af vardenafil AUC og en 3 dobbelt øgning af C_{max} . Selv om der ikke er udført et specifikt interaktionsstudie, kan samtidig indgift af clarithromycin forventes at medføre lignende indvirkninger på vardenafil AUC og C_{max} . Det kan være nødvendigt at justere dosis af vardenafil, når det anvendes sammen med en moderat CYP3A4-inhibitor som f.eks. erythromycin eller clarithromycin (se pkt. 4.2. og 4.4). Hos raske frivillige forsøgspersoner havde cimetidin (400 mg 2 gange dagligt), en non-specifik cytokrom P450-inhibitor, ingen effekt på vardenafil AUC og C_{max} ved indgift sammen med vardenafil (20 mg).

Grapefrugtjuice, som er en svag hæmmer af CYP3A4-metabolisme i tarmvæggen, kan medføre moderat øget plasmakoncentration af vardenafil (se pkt. 4.4).

Farmakokinetikken af vardenafil (20 mg) blev ikke påvirket af samtidig indgift af H2-antagonisten ranitidin (150 mg 2 gange dagligt), digoxin, warfarin, glibenclamid, alkohol (gennemsnitligt maksimalt niveau på 73 mg/dl alkohol i blodet), eller enkeltdoser af antacida (magnesiumhydroxid/aluminiumhydroxid).

Selvom der ikke er foretaget specifikke interaktionsundersøgelser for alle lægemidler, viste populationsfarmakokinetiske analyser, at vardenafil's farmakokinetik ikke blev påvirket ved samtidig indgift af følgende stoffer: Acetylsalicylsyre, ACE-hæmmere, beta-blokkere, svage CYP3A4-inhibitorer, diuretika og lægemidler til behandling af diabetes (sulfonylurinstoffer og metformin).

Virksomheder af vardenafil på andre præparater

Der findes ikke data for interaktion mellem vardenafil og non-specifikke phosphodiesterase inhibitorer som theofyllin eller dipyridamol.

In vivo-undersøgelser:

Der blev ikke observeret en forstærket hypotensiv effekt af sublingual nitroglycerin (0,4 mg), når vardenafil (10 mg) blev givet med varierende tidsintervaller (1 til 24 timer) forud for nitroglycerindosen i et studie med 18 raske mandlige forsøgspersoner. Vardenafil 20 mg forstærkede den hypotensive effekt af sublingual nitroglycerin (0,4 mg) indtaget 1 og 4 timer efter vardenafil administration hos raske midaldrende forsøgspersoner. Der sås ingen effekt på blodtrykket når nitroglycerin blev indtaget 24 timer efter administration af en enkelt dosis vardenafil på 20 mg. Hos patienter findes der imidlertid ikke oplysninger om vardenafils mulige forstærkning af nitraters hypotensive effekt, og samtidig administration er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Nicorandil er en hybrid bestående af en kaliumkanalåbner og nitrat. På grund af nitratkomponenten kan det potentielt have alvorlige interaktioner med vardenafil.

Eftersom alfa-blokker-monoterapi kan medføre markant blodtrykkssænkning, især postural hypotension og synkope, blev der udført interaktionsstudier med vardenafil. I to interaktionsstudier med raske normotensive frivillige efter forceret titrering til høje doser af alfa-blokkerne tamsulosin eller terazosin blev hypotension (i nogle tilfælde symptomatisk) rapporteret i et signifikant antal af personer efter samtidig administration af vardenafil. Blandt personer behandlet med terazosin blev hypotension observeret hyppigere, når vardenafil og terazosin blev givet samtidig, end når doseringerne var separeret med et tidsinterval på 6 timer.

Baseret på resultater af interaktionsstudierne med vardenafil hos patienter med benign prostata hyperplasi (BPH) i stabil behandling med tamsulosin eller terazosin:

- Når vardenafil blev givet i doser på 5, 10 og 20 mg på baggrund af stabil behandling med tamsulosin, var der ingen symptomatisk reduktion i blodtrykket selvom 3/21 patienter behandlet med tamsulosin viste symptomatisk forbigående tilfælde af systolisk blodtryk på mindre end 85 mmHg.
- Når 5 mg vardenafil blev givet samtidig med 5 eller 10 mg terazosin, oplevede én ud af 21 patienter symptomatisk postural hypotension. Hypotension var ikke observeret, når administrationen af 5 mg vardenafil og terazosin blev separeret med 6 timer.

Derfor bør samtidig behandling kun initieres, hvis patienten er i stabil behandling med alfa-blokker. Hos de patienter, der er i stabil alfa-blokker-behandling, bør vardenafil initieres med den laveste anbefalede startdosis på 5 mg. Levitra kan administreres på et hvilket som helst tidspunkt med tamsulosin. Sammen med andre alfa-blokkere bør en separation af tidspunktet for doseringen overvejes, når vardenafil er ordineret samtidigt (se pkt. 4.4).

Der sås ingen signifikante interaktioner ved indgift af vardenafil (20 mg) sammen med warfarin (25 mg), som metaboliseres via CYP2C9, eller digoxin (0,375 mg). Den relative biotilgængelighed af glibenclamid (3,5 mg) blev ikke påvirket af samtidig indgift af vardenafil (20 mg). I et specifikt studie hvor vardenafil (20 mg) blev administreret samtidigt med slow-release nifedipin (30 mg eller 60 mg) hos hypertensive patienter, sås en yderligere reduktion af supin systolisk blodtryk med 6 mmHg og supin diastolisk blodtryk med 5 mmHg ledsaget af en øgning af hjertefrekvensen med 4 slag pr. minut.

Ved samtidig indgift af vardenafil (20 mg) og alkohol (gennemsnitligt maksimalt niveau på 73 mg/dl alkohol i blodet) forstærkede vardenafil ikke effekten af alkohol på blodtryk og hjertefrekvens, og vardenafils farmakokinetik forblev uændret.

Vardenafil (10 mg) forstærkede ikke den af acetylsalicylsyre (81 mg x 2) forlængede blødningstid.

4.6 Graviditet og amning

Levitra er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.
Der findes ingen studier med vardenafil hos gravide kvinder.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Da der er rapporteret svimmelhed og abnormt syn i kliniske undersøgelser med vardenafil, bør patienter være opmærksomme på, hvordan de reagerer på Levitra inden de kører bil eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Mere end 9500 patienter har fået Levitra i kliniske undersøgelser. Bivirkningerne var generelt forbigående og milde til moderate. De hyppigst rapporterede bivirkninger, som forekommer hos $\geq 10\%$ af patienterne, er hovedpine og ansigtsrødme.

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Følgende bivirkninger er rapporteret:

Systemorgan-klasser	Meget almindelige ($\geq 1/10$)	Almindelige ($\geq 1/100$ til, $< 1/10$)	Ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til, $< 1/100$)*	Sjældne ($\geq 1/10.000$ til, $< 1/1.000$)*	Ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Immunsystemet				Hypersensitivitet	
Psykiske forstyrrelser				Angst	
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed	Somnolens	Synkope Kramper Global transitorisk amnesi	
Øjne inkl. relaterede undersøgelser			Øget lakrimation Synsforstyrrelser (inkl. øget lysfølsomhed) Chromatopsia Conjunktivitis Sløret syn	Øget intraokulært tryk	Non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati Synsdefekt
Øre og labyrint					Pludselig døvhed**
Hjerte inkl. relaterede undersøgelser			Takykardi Hjertebanken	Angina pectoris Myokardie iskæmi	Myocardieinfarkt
Vaskulære sygdomme inkl. relaterede undersøgelser	Ansigtsrødme		Hypertension Hypotension Ortostatisk hypotension		

Luftveje, thorax og mediastinum		Nasal obstruktion	Dyspnø Epistaxis	Larynxødem	
Mave-tarmkanalen inkl. relaterede undersøgelser		Dyspepsi Kvalme	Unormale leverprøver Forhøjet GGTP		
Hud og subkutane væv			Fotosensitivitet Ansigtødem Udslæt		
Knogler, led, muskler og bindevæv inkl. relaterede undersøgelser			Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet Myalgi Rygsmærter	Muskelrigiditet	
Det reproduktive system og mammae				Priapisme Øget erektion (vedvarende eller smertefulde erektioner)	

*For bivirkninger rapporteret hos <1% af patienterne, er kun de, som berettiger til særlig opmærksomhed pga. deres mulige forbindelse til alvorlige sygdomstilstande eller som på anden måde er klinisk relevante, nævnt.

**Pludselig nedsat hørelse eller tab af hørelse er indberettet i få tilfælde efter markedsføringen og fra kliniske studie, hvor der anvendes PDE5-hæmmere, herunder vardenafil.

Indrapporteringer efter markedsføring af andre lægemidler i denne terapeutiske klasse: Vaskulære sygdomme: Der er efter markedsføringen af et andet lægemiddel tilhørende samme gruppe rapporteret tidsmæssig sammenhæng med alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusive hjerneblødning, pludselig hjertedød, transitorisk iskæmi, ustabil angina og ventrikulær arytmi.

4.9 Overdosering

I enkeltdosisundersøgelser med frivillige forsøgspersoner tålte doser op til 80 mg pr. døgn uden fremkomst af alvorlige bivirkninger.

Ved indgift af vardenafil i højere doser og hyppigere end anbefalet (40 mg 2 gange dagligt) blev der rapporteret stærke rygsmærter. Dette var ikke associeret med muskel- eller neurologisk toksicitet.

I tilfælde af overdosering bør der gives symptomatisk behandling efter behov. Renal dialyse forventes ikke at øge clearance, da vardenafil i høj grad er bundet til plasmaproteiner og ikke udskilles af betydning i urinen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler anvendt ved erektil dysfunktion, ATC-kode: G04BE09.

Vardenafil er en oral behandling til forbedring af erektil funktion hos mænd med erektil dysfunktion. Svækket erektil funktion genoprettes ved at blodgennemstrømningen til penis øges på en naturlig måde ved seksuel stimulation.

Erektion af penis er en hæmodynamisk proces. Ved seksuel stimulation frigives nitrogenoxid. Nitrogenoxid aktiverer derefter enzymet guanylatcyklase, hvilket resulterer i øgede koncentrationer af cyklisk guanosinmonofosfat (cGMP) i corpus cavernosum. Dette bevirker en afslapning af den glatte muskulatur og tillader blodet at strømme til penis. Niveaue af cGMP reguleres af syntesehastigheden via guanulatcyklase og af nedbrydningshastigheden via cGMP hydrolyserende phosphodiesteraser (PDE'er).

Vardenafil er en potent og selektiv hæmmer af cGMP-specifik phosphodiesterase type 5 (PDE5), den mest markante PDE i human corpus cavernosum. Vardenafil øger kraftigt effekten af endogen nitrogenoxid i corpus cavernosum ved at hæmme PDE5. Når nitrogenoxid frigives som respons på seksuel stimulation, fører vardenafils hæmning af PDE5 til øgede cGMP-niveauer i corpus cavernosum. Derfor er seksuel stimulation nødvendig for vardenafils positive terapeutiske effekt.

In vitro-undersøgelser har vist, at vardenafil er mere potent overfor PDE5 end andre kendte phosphodiesteraser (> 15 gange i forhold til PDE6, > 130 gange i forhold til PDE1, > 300 gange i forhold til PDE11, og > 1000 gange i forhold til PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 og PDE10).

I en penis-pletysmografiundersøgelse (RigiScan) bevirkede vardenafil 20 mg en erektion vurderet tilstrækkelig til gennemførelse af samleje (60% stivhed i RigiScan), hos nogle mænd allerede 15 minutter efter indtagelse. Disse forsøgspersoners samlede respons på vardenafil var statistisk signifikant 25 minutter efter indtagelse, sammenlignet med placebo.

Vardenafil forårsager let og forbigående blodtryksfald, der i de fleste tilfælde ikke kommer til udtryk som klinisk virkning. Efter 20 mg og 40 mg vardenafil var det gennemsnitlige maksimale fald i supin systolisk blodtryk $-6,9$ mmHg for 20 mg og $-4,3$ mmHg for 40 mg vardenafil, sammenlignet med placebo. Denne effekt er i overensstemmelse med den vasodilatoriske effekt af PDE-inhibitorer og skyldes formentlig øgede cGMP-niveauer i vasculære glatte muskelceller. Enkeldoser og flere orale doser af vardenafil på op til 40 mg bevirkede ingen klinisk relevante EKG-ændringer for normale mandlige frivillige forsøgspersoner.

Et enkelt dosis, dobbelt-blindt, cross-over, randomiseret studie med 59 raske mænd sammenlignede effekten på QT-intervallet mellem vardenafil (10 og 80 mg), sildenafil (50 mg og 400 mg) og placebo. Moxifloxacin (400 mg) var inkluderet som aktiv intern kontrol. Påvirkninger af QT-intervallet blev målt en time efter dosering (gennemsnitlig T_{max} for vardenafil). Det primære formål med dette studie var at udelukke en effekt større end 10 msek (dvs. påvise manglende effekt) på QTc-intervallet med en enkelt oral dosis på 80 mg vardenafil sammenlignet med placebo, målt som ændringen i Fridericia's korrektionsformel ($QTcF=QT/RR^{1/3}$) en time efter dosering, sammenlignet med udgangsværdien. Resultaterne for vardenafil viste en øgning i QTc (Fridericia) på 8 msek (90% CI: 6-9) og 10 msek (90% CI: 8-11) ved doser på 10 og 80 mg sammenlignet med placebo, og en øgning i QTci på 4 msek (90% CI: 3-6) og 6 msek (90% CI: 4-7) ved doser på 10 og 80 mg sammenlignet med placebo en time efter dosering. Ved T_{max} var kun ændringen i middelværdi for QTcF for 80 mg vardenafil udenfor den i studiet fastsatte grænse (middelværdi 10 msek, 90% CI (8-11)). Når den individuelle korrektionsformel blev anvendt var ingen af værdierne udenfor grænsen.

I et separate studie efter markedsføringen på 44 raske frivillige blev enkelt doser på 10 mg vardenafil eller 50 mg sildenafil givet samtidig med 400 mg gatifloxacin, som er et lægemiddel med sammenlignelig QT-effekt. Både vardenafil og sildenafil viste en stigning i Fridericia QTc-effekten på 4 msek. (vardenafil) og 5 msek. (sildenafil) i forhold til effekten ved hvert lægemiddel for sig. Den faktiske kliniske virkning af disse QT-ændringer kendes ikke.

Yderligere oplysninger om kliniske undersøgelser

I kliniske undersøgelser blev vardenafil givet til mere end 3750 mænd med erektil dysfunktion (ED) i alderen 18-89 år, hvoraf mange havde flere samtidige sygdomstilstande. Over 1630 patienter har været behandlet med Levitra i seks måneder eller længere. Heraf har mere end 730 været behandlet i et år eller længere. De følgende patientgrupper var repræsenteret: Ældre (22%), patienter med hypertension (35%), diabetes mellitus (29%), iskæmisk hjertesygdom og andre kardiovaskulære sygdomme (7%),

kronisk lungesygdom (5%), depression (5%), radikal prostatektomi (9%). De følgende grupper var ikke velrepræsenterede i kliniske undersøgelser: Ældre (>75 år, 2,4%) og patienter med visse kardiovaskulære tilstande (se pkt. 4.3). Der er ikke foretaget kliniske undersøgelser med patienter med CNS-sygdomme (undtagen rygmarvsskader), stærk nedsat nyre- eller leverfunktion, bækken kirurgi (med undtagelse af nervebesparende prostatektomi) eller bækken-læsion eller røntgenbehandling og hypoaktiv seksuel lyst eller penis-deformiteter.

I de pivotale undersøgelser resulterede behandling med vardenafil i en forbedring af erektil funktion sammenlignet med placebo. Hos det begrænsede antal patienter som forsøgte samleje op til fire til fem timer efter indtagelse af dosis var succesraten for penetration og vedligeholdelse af erektion konsistent større end for placebo.

I fikseret-dosis studier med en bred sammensat population af mænd med erektil dysfunktion, opnåede 68% (5 mg), 76% (10 mg) og 80% (20 mg) af patienterne succesfuld penetration (SEP 2) sammenlignet med 49% for placebo over en tre måneders periode. I denne bredt sammensatte ED-population var evnen til at vedligeholde erektion (SEP 3) 53% (5 mg), 63% (10 mg) og 65% (20 mg) sammenlignet med placebo.

I poolede data fra de større effektivitetsstudier var andelen af patienter, som opnåede succesfuld penetration vha. vardenafil: Psykogen erektil dysfunktion (77-87%), kombineret erektil dysfunktion, (69-83%), organisk erektil dysfunktion (64-75%), ældre (52-75%), iskæmisk hjertesygdom (70-73%), hyperlipæmi (62-73%), kronisk lungesygdom (74-78%) depression (59-69%) og patienter som samtidigt blev behandlet med antihypertensiva (62-73%).

I en klinisk undersøgelse med patienter med diabetes mellitus forbedrede vardenafil signifikant scoren for erektil funktionsdomæne, evnen til at opnå og vedligeholde en erektion tilstrækkelig til samleje og stivhed af penis, sammenlignet med placebo ved vardenafil doser på 10 mg og 20 mg. Responsraterne for evnen til at opnå og vedligeholde en erektion var 61% og 49% for 10 mg og 64% og 54% for 20 mg vardenafil sammenlignet med 36% og 23% for placebo for patienter som gennemførte tre måneders behandling.

I en klinisk undersøgelse med post prostatektomerede patienter forbedrede vardenafil signifikant scoren for erektil funktionsdomæne, evnen til at opnå og vedligeholde en erektion tilstrækkelig til samleje og stivhed af penis sammenlignet med placebo ved vardenafil doser på 10 mg og 20 mg. Responsraterne for evnen til at opnå og vedligeholde en erektion var 47% og 37% for 10 mg og 48% og 34% for 20 mg vardenafil sammenlignet med 22% og 10% for placebo for patienter som gennemførte tre måneders behandling.

I en fleksibel-dosis klinisk undersøgelse med patienter med rygmarvsskader forbedrede vardenafil signifikant scoren for erektil funktionsdomæne, evnen til at opnå og vedligeholde en erektion tilstrækkelig til samleje og stivhed af penis, sammenlignet med placebo. Antallet af patienter som vendte tilbage til en normal erektil funktionsdomæne score (>26) var 53% for vardenafil sammenlignet med 9% for placebo. Responsraterne for evnen til at opnå og vedligeholde en erektion var 76% og 59% for vardenafil sammenlignet med 41% og 22% for placebo for patienter som gennemførte tre måneders behandling, hvilket var klinisk og statistisk signifikant ($p < 0,001$).

Sikkerheden og effekten af vardenafil var opretholdt i langtidsstudier.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Vardenafil absorberes hurtigt med maksimal observeret plasmakoncentration opnået hos nogle mænd så tidligt som 15 minutter efter oral administration. I 90% af tilfældene blev den maksimale plasmakoncentration imidlertid nået inden for 30 til 120 minutter (median 60 minutter) efter oral indgift i fastende tilstand. Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed er 15%. Oral indgift

af vardenafil øgede AUC og C_{\max} næsten proportionalt med dosis over det anbefalede dosisområde (5-20 mg).

Ved indgift af vardenafil sammen med et fedtrigt måltid (indeholdende 57% fedt) reduceres absorptions hastigheden med en øgning af median T_{\max} på en time og en gennemsnitlig sænkning af C_{\max} på 20%. AUC for vardenafil påvirkes ikke. Efter et måltid indeholdende 30% fedt er hastigheden og graden af absorptionen af vardenafil (T_{\max} , C_{\max} og AUC) uændret sammenlignet med indgift i fastende tilstand.

Distribution

Det gennemsnitlige steady-state fordelingsvolumen for vardenafil er 208 l, hvilket tyder på fordeling ind i vævene. Vardenafil og dets væsentligste cirkulerende metabolit (M1) er i høj grad bundet til plasmaproteiner (ca. 95% for både vardenafil og M1). For vardenafil såvel som for M1 er proteinbindingen uafhængig af de totale stofkoncentrationer.

Baseret på målinger af vardenafil i sæd fra raske forsøgspersoner 90 minutter efter indgift, forekommer der ikke mere end 0,00012% af indgivet dosis i patienters sæd.

Metabolisme

Vardenafil metaboliseres hovedsagelig i leveren via cytokrom P450 (CYP)-isoformen 3A4 men også via CYP3A5- og CYP2C-isoformer.

I mennesker er den væsentligste cirkulerende metabolit (M1) et resultat af en deethylering af vardenafil og er underlagt yderligere metabolisme med en plasma eliminationshalveringstid på ca. fire timer. En del af M1 er på glucuronid-form i den systemiske cirkulation. Metabolitten M1 udviser en phosphodiesterase selektivitetsprofil svarende til vardenafil og en *in vitro*-styrke overfor phosphodiesterase type 5 på ca. 28% sammenlignet med vardenafil, resulterende i et effekt bidrag på ca. 7%.

Elimination

Vardenafils totale kropsclearance er 56 l/t med en resulterende terminal halveringstid på 4-5 timer. Efter oral indgift udskilles vardenafil som metabolitter hovedsageligt i faeces (ca. 91-95% af indgiven dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 2-6% af indgiven dosis).

Farmakokinetik hos særlige patientgrupper

Ældre

Vardenafils lever-clearance hos raske ældre forsøgspersoner (65 år og derover) reduceredes sammenlignet med raske yngre forsøgspersoner (18-45 år). Gennemsnitlig havde ældre mænd en 52% højere AUC og en 34% højere C_{\max} end yngre mænd. (Se pkt. 4.2).

Nyreinsufficiens

Hos frivillige forsøgspersoner med let til moderat nyreinsufficiens (kreatinin clearance 30-80 ml/min) svarede vardenafils farmakokinetik til farmakokinetikken for en kontrolgruppe med normal nyrefunktion. Hos frivillige forsøgspersoner med alvorlig nyreinsufficiens (kreatinin clearance < 30 ml/min) øgedes den gennemsnitlige AUC med 21% og den gennemsnitlige C_{\max} faldt med 23% sammenlignet med frivillige forsøgspersoner uden nedsat nyrefunktion. Ingen statistisk signifikant korrelation observeredes mellem kreatinin clearance og eksponering for vardenafil (AUC og C_{\max}). (Se pkt. 4.2). Farmakokinetikken af vardenafil er ikke undersøgt hos patienter med behov for dialyse (Se pkt. 4.3).

Leverinsufficiens

Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A og B) reduceredes vardenafil clearance proportionelt med graden af den nedsatte leverfunktion. Hos patienter med lettere nedsat

leverfunktion (Child-Pugh A) øgedes den gennemsnitlige AUC og C_{\max} henholdsvis 17% og 22% sammenlignet med en kontrolgruppe med raske forsøgspersoner. Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) øgedes den gennemsnitlige AUC og C_{\max} henholdsvis 160% og 133% sammenlignet med en kontrolgruppe med raske forsøgspersoner (se pkt. 4.2). Vardenafils farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med alvorlig leverinsufficiens (Child-Pugh C) (Se pkt. 4.3).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

Crospovidon,
magnesiumstearat,
cellulose; mikrokrySTALLINSK,
silika, kolloid vandfri

Filmovertræk:

Macrogol 400,
hypromellose,
titandioxid (E171),
gul jernoxid (E172),
rød jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PP/aluminium folie blisterplader i pakninger med 2, 4, 8, og 12 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/248/005-008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 6. marts 2003

Dato for seneste fornyelse: 6. marts 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levitra 20 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 20 mg vardenafil (som hydrochloridtrihydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Orange, runde tabletter, mærket med BAYER-kors på den ene side og ”20” på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af erektil dysfunktion hos voksne mænd. Erektile dysfunktion er manglende evne til at opnå eller vedligeholde en erektion af penis, som er tilstrækkelig til tilfredsstillende seksuel aktivitet.

For at Levitra kan være effektiv, er seksuel stimulation nødvendig.

Levitra er ikke indiceret til brug hos kvinder.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Anvendelse hos voksne mænd

Den anbefalede dosis er 10 mg, som tages efter behov 25 til 60 minutter før seksuel aktivitet. På basis af effekt og tolerance kan dosis øges til 20 mg eller nedsættes til 5 mg. Den anbefalede maksimale dosis er 20 mg. Den anbefalede maksimale dosisfrekvens er én gang i døgnet. Levitra kan tages uafhængigt af måltiderne. Indsætning af effekt kan forsinkes hvis tabletterne tages sammen med et fedtrigt måltid (se pkt.5.2).

Anvendelse hos ældre mænd

Da vardenafil clearance er reduceret hos ældre patienter (se pkt. 5.2), bør startdosis være 5 mg. På basis af effekt og tolerance kan dosis øges til 10 mg og 20 mg.

Anvendelse hos børn og unge

Levitra er ikke beregnet til personer under 18 år. Der er ingen relevant indikation for brug af Levitra til børn.

Anvendelse hos patienter med nedsat leverfunktion

En startdosis på 5 mg bør overvejes hos patienter med let og moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A-B). Vurderet ud fra tolerance og effekt kan dosis efterfølgende øges. Den anbefalede maksimale dosis hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) er 10 mg (se pkt. 4.3 og 5.2).

Anvendelse hos patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Hos patienter med stærk nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance < 30 ml/min) bør en startdosis på 5 mg overvejes. Vurderet ud fra tolerance og effekt kan dosis øges til 10 mg og 20 mg.

Anvendelse hos patienter som anvender anden medicin

Ved anvendelse i kombination med CYP3A4-inhibitorer som f.eks. erythromycin eller clarithromycin, bør dosis af vardenafil ikke overskride 5 mg (se pkt. 4.5).

Til oral anvendelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Samtidig administration af vardenafil og nitrater eller nitrogenoxid-donorer (som amylnitrit) under enhver form er kontraindiceret (se pkt. 4.5 og 5.1).

Levitra er kontraindiceret til patienter, som på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) har nedsættelse af synet på det ene øje. Kontraindikationen gælder, uanset om synsnedsættelsen opstod i forbindelse med brug af PDE5-hæmmere eller ej (se pkt. 4.4).

Generelt bør stoffer til behandling af erektil dysfunktion ikke anvendes af mænd som frarådes seksuel aktivitet (f.eks. patienter med alvorlige kardiovaskulære lidelser som ustabil angina pectoris eller alvorligt hjertesvigt [New York Heart Association III eller IV]).

Sikkerheden af vardenafil er ikke undersøgt i følgende patientundergrupper og dets anvendelse er derfor kontraindiceret indtil yderligere information er tilgængelig: Alvorlig leverinsufficiens (Child-Pugh C), terminal nyresygdom med behov for dialyse, hypotension (blodtryk < 90/50 mmHg), nyligt overstået stroke eller hjerteinfarkt (indenfor de sidste seks måneder), ustabil angina pectoris og kendte arvelige degenerative sygdomme i retina som retinitis pigmentosa.

Samtidig administration af vardenafil og de potente CYP3A4-inhibitorer ketoconazol og itraconazol (oral formulering) er kontraindiceret hos mænd over 75 år.

Samtidig administration af vardenafil og HIV-proteaseinhibitorer som for eksempel ritonavir og indinavir er kontraindiceret, da de er meget potente CYP3A4-inhibitorer (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Før farmakologisk behandling påbegyndes bør der optages anamnese og foretages fysisk undersøgelse for at diagnosticere erektil dysfunktion og undersøge potentielle underliggende årsager.

Inden påbegyndelse af nogen som helst form for behandling af erektil dysfunktion bør lægen undersøge patientens kardiovaskulære tilstand, da der er en vis kardiel risiko forbundet med seksuel aktivitet (se pkt. 4.3). Vardenafil har vasodilaterende egenskaber resulterende i mild og forbigående sænkning af blodtrykket (se pkt. 5.1). Patienter med obstruktion af venstresidig ventrikulær udløb, f.eks. aorta stenose og idiopatisk hypertrofisk subaorta stenose, kan være følsomme over for virkningen af vasodilatorer inklusiv phosphodiesterase type 5 inhibitorer.

Præparater til behandling af erektil dysfunktion bør anvendes med forsigtighed hos patienter med anatomisk deformitet af penis (som f.eks. vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronie's sygdom), eller hos patienter med lidelser, som kan prædisponere til priapisme (som f.eks. seglcellanæmi, multipelt myelom eller leukæmi).

Sikkerhed og effektivitet af kombinationer af vardenafil og andre behandlinger for erektil dysfunktion er ikke undersøgt. Anvendelse af sådanne kombinationer anbefales derfor ikke.

Samtidig anvendelse af alfa-blokkere og vardenafil kan hos nogle patienter føre til symptomatisk hypotension, da de begge er vasodilatorer. Behandling samtidigt med vardenafil bør kun initieres såfremt patienten er i stabil alfa-blokker-behandling. Hos de patienter, der er i stabil alfa-blokker behandling, bør vardenafil initieres med den laveste anbefalede startdosis på 5 mg. Vardenafil kan administreres på et hvilket som helst tidspunkt med tamsulosin. Sammen med andre alfa-blokkere bør en separation af tidspunktet for doseringen overvejes, når vardenafil er ordineret samtidigt (se pkt. 4.5). Hos de patienter, der allerede får en optimeret dosis af vardenafil, bør behandling med alfa-blokker initieres med den laveste dosis. Gradvis stigning i doseringen af alfa-blokker kan associeres med yderligere reduktion af blodtryk hos patienter, der får vardenafil.

Samtidig anvendelse af vardenafil og potente CYP3A4-inhibitorer som f.eks. itraconazol og ketoconazol (oral formulering) bør undgås pga. markant øgede plasmakoncentrationer af vardenafil ved kombination med disse lægemidler (se pkt. 4.5 og 4.3).

Dosisjustering af vardenafil kan være nødvendig ved samtidig indgift af moderate CYP3A4-inhibitorer som erythromycin og clarithromycin (se pkt. 4.5 og 4.2).

Samtidigt indtag af grapefrugt juice forventes at øge plasmakoncentrationen af vardenafil. Kombinationen bør undgås (se pkt. 4.5).

Enkeldoser på 10 mg og 80 mg vardenafil har vist sig at kunne forlænge QTc-intervallet med en middelværdi på henholdsvis 8 msek og 10 msek. Enkeldoser på 10 mg vardenafil givet samtidigt med 400 mg gatifloxacin, et lægemiddel med sammenlignelig QT-effekt, viste også en additiv QTc-effekt på 4 msek. i forhold til effekten ved hvert lægemiddel for sig. Den kliniske virkning af disse QT-ændringer kendes ikke (se pkt. 5.1).

Den kliniske relevans heraf er ukendt og kan ikke generaliseres til alle patienter under alle forhold, da det vil afhænge af individuelle risikofaktorer og modtagelighed som kan være til stede på hvilket som helst tidspunkt hos enhver given patient. Lægemidler som kan forlænge QTc-intervallet, inklusiv vardenafil, bør undgås hos patienter med relevante risikofaktorer, f.eks. hypokaliæmi; medfødt QT-forlængelse; samtidig administration af klasse 1a antiarytmika (f.eks. chinidin, prokainamid) eller klasse 3 (f.eks. amiodaron, sotalol).

Der er rapporteret synsdefekter og tilfælde af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) i forbindelse med indtagelse af Levitra og andre PDE5-hæmmere. Patienten skal informeres om, at han skal stoppe med at tage Levitra og omgående konsultere en læge, hvis der pludseligt opstår synsdefekt (se pkt. 4.3).

In vitro-undersøgelser med humane blodplader indikerer at vardenafil ikke har antiaggregatorisk effekt i sig selv men ved høje (over-terapeutiske) koncentrationer forstærker vardenafil den antiaggregatoriske effekt af nitrogenoxiddonoren natriumnitroprussid. Vardenafil, alene eller i kombination med acetylsalicylsyre, har ingen effekt på blødningstiden hos mennesker (se pkt. 4.5). Der findes ingen oplysninger om sikkerhed ved indgift af vardenafil hos patienter med blødningsforstyrrelser eller aktivt peptisk mavesår. Derfor bør vardenafil kun gives til disse patienter efter omhyggeligt at have vurderet fordele overfor risici.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkninger af andre præparater på vardenafil

In vitro-undersøgelser:

Vardenafil metaboliseres overvejende af leverenzymen via cytokrom P450 (CYP)-isoformen 3A4 men også via CYP3A5- og CYP2C-isoformer. Derfor kan hæmmere af disse isoenzymer reducere vardenafil clearance.

In vivo-undersøgelser:

Samtidig indgift af HIV-proteasehæmmeren indinavir (800 mg 3 gange daglig), en potent CYP3A4-inhibitor, og vardenafil (10 mg) medførte en 16 dobbelt stigning af vardenafil AUC og en 7 dobbelt øgning af vardenafil C_{max} . Efter 24 timer var plasmaniveauet af vardenafil faldet til 4% af det maksimale vardenafil plasmaniveau (C_{max}).

Samtidig indgift af vardenafil og ritonavir (600 mg 2 gange dagligt) medførte en 13 dobbelt øgning af vardenafil C_{max} og en 49 dobbelt stigning af vardenafil AUC₀₋₂₄ ved samtidig indgift af 5 mg vardenafil. Interaktionen er en konsekvens af ritonavirs blokering af Levitras hepatiske metabolisme. Ritonavir er en meget potent CYP3A4-inhibitor som også hæmmer CYP2C9. Ritonavir forlængede signifikant halveringstiden af Levitra til 25,7 timer (se pkt. 4.3).

Samtidig indgift af ketoconazol (200 mg), en potent CYP3A4-inhibitor, og vardenafil (5 mg) medførte en 10 dobbelt øgning af vardenafil AUC og en 4 dobbelt øgning af vardenafil C_{max} (se pkt. 4.4).

Skønt der ikke er foretaget specifikke interaktionsundersøgelser, kan samtidig anvendelse af andre potente CYP3A4-inhibitorer (som itraconazol) forventes at medføre vardenafil plasmaniveauer sammenlignelige med dem frembragt af ketoconazol. Samtidig indgift af vardenafil og potente CYP 3A4-inhibitorer som f.eks. itraconazol og ketoconazol (oral anvendelse) bør undgås (se pkt 4.3 og 4.4). Hos mænd over 75 år er samtidig brug af vardenafil og itraconazol eller ketoconazol kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig indgift af erythromycin (500 mg 3 gange dagligt), en CYP3A4-inhibitor, og vardenafil (5 mg) medførte en 4 dobbelt øgning af vardenafil AUC og en 3 dobbelt øgning af C_{max} . Selv om der ikke er udført et specifikt interaktionsstudie, kan samtidig indgift af clarithromycin forventes at medføre lignende indvirkninger på vardenafil AUC og C_{max} . Det kan være nødvendigt at justere dosis af vardenafil, når det anvendes sammen med en moderat CYP3A4-inhibitor som f.eks. erythromycin eller clarithromycin (se pkt. 4.2. og 4.4). Hos raske frivillige forsøgspersoner havde cimetidin (400 mg 2 gange dagligt), en non-specifik cytokrom P450-inhibitor, ingen effekt på vardenafil AUC og C_{max} ved indgift sammen med vardenafil (20 mg).

Grapefrugtjuice, som er en svag hæmmer af CYP3A4-metabolisme i tarmvæggen, kan medføre moderat øget plasmakoncentration af vardenafil (se pkt. 4.4).

Farmakokinetikken af vardenafil (20 mg) blev ikke påvirket af samtidig indgift af H₂-antagonisten ranitidin (150 mg 2 gange dagligt), digoxin, warfarin, glibenclamid, alkohol (gennemsnitligt maksimalt niveau på 73 mg/dl alkohol i blodet), eller enkeltdoser af antacida (magnesiumhydroxid/aluminiumhydroxid).

Selvom der ikke er foretaget specifikke interaktionsundersøgelser for alle lægemidler, viste populationsfarmakokinetiske analyser, at vardenafil's farmakokinetik ikke blev påvirket ved samtidig indgift af følgende stoffer: Acetylsalicylsyre, ACE-hæmmere, beta-blokkere, svage CYP3A4-inhibitorer, diuretika og lægemidler til behandling af diabetes (sulfonylurinstoffer og metformin).

Virkninger af vardenafil på andre præparater

Der findes ikke data for interaktion mellem vardenafil og non-specifikke phosphodiesterase inhibitorer som theofyllin eller dipyridamol.

In vivo-undersøgelser:

Der blev ikke observeret en forstærket hypotensiv effekt af sublingual nitroglycerin (0,4 mg), når vardenafil (10 mg) blev givet med varierende tidsintervaller (1 til 24 timer) forud for nitroglycerindosen i et studie med 18 raske mandlige forsøgspersoner. Vardenafil 20 mg forstærkede den hypotensive effekt af sublingual nitroglycerin (0,4 mg) indtaget 1 og 4 timer efter vardenafil administration hos raske midaldrende forsøgspersoner. Der sås ingen effekt på blodtrykket når nitroglycerin blev indtaget 24 timer efter administration af en enkelt dosis vardenafil på 20 mg. Hos patienter findes der imidlertid ikke oplysninger om vardenafils mulige forstærkning af nitraters hypotensive effekt, og samtidig administration er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Nicorandil er en hybrid bestående af en kaliumkanalåbner og nitrat. På grund af nitratkomponenten kan det potentielt have alvorlige interaktioner med vardenafil.

Eftersom alfa-blokker-monoterapi kan medføre markant blodtrykkssænkning, især postural hypotension og synkope, blev der udført interaktionsstudier med vardenafil. I to interaktionsstudier med raske normotensive frivillige efter forceret titrering til høje doser af alfa-blokkerne tamsulosin eller terazosin blev hypotension (i nogle tilfælde symptomatisk) rapporteret i et signifikant antal af personer efter samtidig administration af vardenafil. Blandt personer behandlet med terazosin blev hypotension observeret hyppigere, når vardenafil og terazosin blev givet samtidig, end når doseringerne var separeret med et tidsinterval på 6 timer.

Baseret på resultater af interaktionsstudierne med vardenafil hos patienter med benign prostata hyperplasi (BPH) i stabil behandling med tamsulosin eller terazosin:

- Når vardenafil blev givet i doser på 5, 10 og 20 mg på baggrund af stabil behandling med tamsulosin, var der ingen symptomatisk reduktion i blodtrykket selvom 3/21 patienter behandlet med tamsulosin viste symptomatisk forbigående tilfælde af systolisk blodtryk på mindre end 85 mmHg.
- Når 5 mg vardenafil blev givet samtidig med 5 eller 10 mg terazosin, oplevede én ud af 21 patienter symptomatisk postural hypotension. Hypotension var ikke observeret, når administrationen af 5 mg vardenafil og terazosin blev separeret med 6 timer.

Derfor bør samtidig behandling kun initieres, hvis patienten er i stabil behandling med alfa-blokker. Hos de patienter, der er i stabil alfa-blokker-behandling, bør vardenafil initieres med den laveste anbefalede startdosis på 5 mg. Levitra kan administreres på et hvilket som helst tidspunkt med tamsulosin. Sammen med andre alfa-blokkere bør en separation af tidspunktet for doseringen overvejes, når vardenafil er ordineret samtidigt (se pkt. 4.4).

Der sås ingen signifikante interaktioner ved indgift af vardenafil (20 mg) sammen med warfarin (25 mg), som metaboliseres via CYP2C9, eller digoxin (0,375 mg). Den relative biotilgængelighed af glibenclamid (3,5 mg) blev ikke påvirket af samtidig indgift af vardenafil (20 mg). I et specifikt studie hvor vardenafil (20 mg) blev administreret samtidigt med slow-release nifedipin (30 mg eller 60 mg) hos hypertensive patienter, sås en yderligere reduktion af supin systolisk blodtryk med 6 mmHg og supin diastolisk blodtryk med 5 mmHg ledsaget af en øgning af hjertefrekvensen med 4 slag pr. minut.

Ved samtidig indgift af vardenafil (20 mg) og alkohol (gennemsnitligt maksimalt niveau på 73 mg/dl alkohol i blodet) forstærkede vardenafil ikke effekten af alkohol på blodtryk og hjertefrekvens, og vardenafils farmakokinetik forblev uændret.

Vardenafil (10 mg) forstærkede ikke den af acetylsalicylsyre (81 mg x 2) forlængede blødningstid.

4.6 Graviditet og amning

Levitra er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

Der findes ingen studier med vardenafil hos gravide kvinder.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Da der er rapporteret svimmelhed og abnormt syn i kliniske undersøgelser med vardenafil, bør patienter være opmærksomme på, hvordan de reagerer på Levitra inden de kører bil eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Mere end 9500 patienter har fået Levitra i kliniske undersøgelser. Bivirkningerne var generelt forbigående og milde til moderate. De hyppigst rapporterede bivirkninger, som forekommer hos $\geq 10\%$ af patienterne, er hovedpine og ansigtsrødme.

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Følgende bivirkninger er rapporteret:

Systemorgan-klasser	Meget almindelige ($\geq 1/10$)	Almindelige ($\geq 1/100$ til, $< 1/10$)	Ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til, $< 1/100$)*	Sjældne ($\geq 1/10.000$ til, $< 1/1.000$)*	Ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Immunsystemet				Hypersensitivitet	
Psykiske forstyrrelser				Angst	
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed	Somnolens	Synkope Kramper Global transitorisk amnesi	
Øjne inkl. relaterede undersøgelser			Øget lakrimation Synsforstyrrelser (inkl. øget lysfølsomhed) Chromatopsia Conjunktivitis Sløret syn	Øget intraokulært tryk	Non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati Synsdefekt
Øre og labyrint					Pludselig døvhed**
Hjerte inkl. relaterede undersøgelser			Takykardi Hjertebanken	Angina pectoris Myokardie iskæmi	Myocardieinfarkt
Vaskulære sygdomme inkl. relaterede undersøgelser	Ansigtsrødme		Hypertension Hypotension Ortostatisk hypotension		
Luftveje, thorax og mediastinum		Nasal obstruktion	Dyspnø Epistaxis	Larynxødem	

Mave-tarmkanalen inkl. relaterede undersøgelser		Dyspepsi Kvalme	Unormale leverprøver Forhøjet GGTP		
Hud og subkutane væv			Fotosensitivitet Ansigtssødem Udslæt		
Knogler, led, muskler og bindevæv inkl. relaterede undersøgelser			Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet Myalgi Rygsmærter	Muskelrigiditet	
Det reproduktive system og mammae				Priapisme Øget erektion (vedvarende eller smertefulde erektioner)	

*For bivirkninger rapporteret hos <1% af patienterne, er kun de, som berettiger til særlig opmærksomhed pga. deres mulige forbindelse til alvorlige sygdomstilstande eller som på anden måde er klinisk relevante, nævnt.

**Pludselig nedsat hørelse eller tab af hørelse er indberettet i få tilfælde efter markedsføringen og fra kliniske studier, hvor der anvendes PDE5-hæmmere, herunder vardenafil.

Indrapporteringer efter markedsføring af andre lægemidler i denne terapeutiske klasse: Vaskulære sygdomme: Der er efter markedsføringen af et andet lægemiddel tilhørende samme gruppe rapporteret tidsmæssig sammenhæng med alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusive hjerneblødning, pludselig hjertedød, transitorisk iskæmi, ustabil angina og ventrikulær arytmi.

4.9 Overdosering

I enkeltdosisundersøgelser med frivillige forsøgspersoner tålte doser op til 80 mg pr. døgn uden fremkomst af alvorlige bivirkninger.

Ved indgift af vardenafil i højere doser og hyppigere end anbefalet (40 mg 2 gange dagligt) blev der rapporteret stærke rygsmærter. Dette var ikke associeret med muskel- eller neurologisk toksicitet.

I tilfælde af overdosering bør der gives symptomatisk behandling efter behov. Renal dialyse forventes ikke at øge clearance, da vardenafil i høj grad er bundet til plasmaproteiner og ikke udskilles af betydning i urinen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler anvendt ved erektil dysfunktion, ATC-kode: G04BE09.

Vardenafil er en oral behandling til forbedring af erektil funktion hos mænd med erektil dysfunktion. Svækket erektil funktion genoprettes ved at blodgennemstrømningen til penis øges på en naturlig måde ved seksuel stimulation.

Erektion af penis er en hæmodynamisk proces. Ved seksuel stimulation frigives nitrogenoxid. Nitrogenoxid aktiverer derefter enzymet guanylatcyklase, hvilket resulterer i øgede koncentrationer af cyklisk guanodinmonofosfat (cGMP) i corpus cavernosum. Dette bevirker en afslapning af den glatte

muskulatur og tillader blodet at strømme til penis. Niveauet af cGMP reguleres af syntesehastigheden via guanulacyklase og af nedbrydningshastigheden via cGMP hydrolyserende phosphodiesteraser (PDE'er).

Vardenafil er en potent og selektiv hæmmer af cGMP-specifik phosphodiesterase type 5 (PDE5), den mest markante PDE i human corpus cavernosum. Vardenafil øger kraftigt effekten af endogen nitrogenoxid i corpus cavernosum ved at hæmme PDE5. Når nitrogenoxid frigives som respons på seksuel stimulation, fører vardenafils hæmning af PDE5 til øgede cGMP-niveauer i corpus cavernosum. Derfor er seksuel stimulation nødvendig for vardenafils positive terapeutiske effekt.

In vitro-undersøgelser har vist, at vardenafil er mere potent overfor PDE5 end andre kendte phosphodiesteraser (> 15 gange i forhold til PDE6, > 130 gange i forhold til PDE1, > 300 gange i forhold til PDE11, og > 1000 gange i forhold til PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 og PDE10).

I en penis-pletysmografiundersøgelse (RigiScan) bevirkede vardenafil 20 mg en erektion vurderet tilstrækkelig til gennemførelse af samleje (60% stivhed i RigiScan), hos nogle mænd allerede 15 minutter efter indtagelse. Disse forsøgspersoners samlede respons på vardenafil var statistisk signifikant 25 minutter efter indtagelse, sammenlignet med placebo.

Vardenafil forårsager let og forbigående blodtryksfald, der i de fleste tilfælde ikke kommer til udtryk som klinisk virkning. Efter 20 mg og 40 mg vardenafil var det gennemsnitlige maksimale fald i supin systolisk blodtryk $-6,9$ mmHg for 20 mg og $-4,3$ mmHg for 40 mg vardenafil, sammenlignet med placebo. Denne effekt er i overensstemmelse med den vasodilatoriske effekt af PDE-inhibitorer og skyldes formentlig øgede cGMP-niveauer i vasculære glatte muskelceller. Enkelt doser og flere orale doser af vardenafil på op til 40 mg bevirkede ingen klinisk relevante EKG-ændringer for normale mandlige frivillige forsøgspersoner.

Et enkelt dosis, dobbelt-blindt, cross-over, randomiseret studie med 59 raske mænd sammenlignede effekten på QT-intervallet mellem vardenafil (10 og 80 mg), sildenafil (50 mg og 400 mg) og placebo. Moxifloxacin (400 mg) var inkluderet som aktiv intern kontrol. Påvirkninger af QT-intervallet blev målt en time efter dosering (gennemsnitlig T_{max} for vardenafil). Det primære formål med dette studie var at udelukke en effekt større end 10 msek (dvs. påvise manglende effekt) på QTc-intervallet med en enkelt oral dosis på 80 mg vardenafil sammenlignet med placebo, målt som ændringen i Fridericia's korrektionsformel ($QTcF=QT/RR^{1/3}$) en time efter dosering, sammenlignet med udgangsværdien. Resultaterne for vardenafil viste en øgning i QTc (Fridericia) på 8 msek (90% CI: 6-9) og 10 msek (90% CI: 8-11) ved doser på 10 og 80 mg sammenlignet med placebo, og en øgning i QTci på 4 msek (90% CI: 3-6) og 6 msek (90% CI: 4-7) ved doser på 10 og 80 mg sammenlignet med placebo en time efter dosering. Ved T_{max} var kun ændringen i middelværdi for QTcF for 80 mg vardenafil udenfor den i studiet fastsatte grænse (middelværdi 10 msek, 90% CI (8-11)). Når den individuelle korrektionsformel blev anvendt var ingen af værdierne udenfor grænsen.

I et separate studie efter markedsføringen på 44 raske frivillige blev enkelt doser på 10 mg vardenafil eller 50 mg sildenafil givet samtig med 400 mg gatifloxacin, som er et lægemiddel med sammenlignelig QT-effekt. Både vardenafil og sildenafil viste en stigning i Fridericia QTc-effekten på 4 msek. (vardenafil) og 5 msek. (sildenafil) i forhold til effekten ved hvert lægemiddel for sig. Den faktiske kliniske virkning af disse QT-ændringer kendes ikke.

Yderligere oplysninger om kliniske undersøgelser

I kliniske undersøgelser blev vardenafil givet til mere end 3750 mænd med erektil dysfunktion (ED) i alderen 18-89 år, hvoraf mange havde flere samtidige sygdomstilstande. Over 1630 patienter har været behandlet med Levitra i seks måneder eller længere. Heraf har mere end 730 været behandlet i et år eller længere. De følgende patientgrupper var repræsenteret: Ældre (22%), patienter med hypertension (35%), diabetes mellitus (29%), iskæmisk hjertesygdom og andre kardiovaskulære sygdomme (7%), kronisk lungesygdom (5%), depression (5%), radikal prostatektomi (9%). De følgende grupper var ikke velrepræsenterede i kliniske undersøgelser: Ældre (>75 år, 2,4%) og patienter med visse kardiovaskulære tilstande (se pkt. 4.3). Der er ikke foretaget kliniske undersøgelser med patienter med

CNS-sygdomme (undtagen rygmarvsskader, stærkt nedsat nyre- eller leverfunktion, bækken kirurgi (med undtagelse af nervebesparende prostatektomi) eller bækken-læsion eller røntgenbehandling og hypoaktiv seksuel lyst eller penis-deformiteter.

I de pivotale undersøgelser resulterede behandling med vardenafil i en forbedring af erektil funktion sammenlignet med placebo. Hos det begrænsede antal patienter som forsøgte samleje op til fire til fem timer efter indtagelse af dosis var succesraten for penetration og vedligeholdelse af erektion konsistent større end for placebo.

I fikseret-dosis studier med en bred sammensat population af mænd med erektil dysfunktion, opnåede 68% (5 mg), 76% (10 mg) og 80% (20 mg) af patienterne succesfuld penetration (SEP 2) sammenlignet med 49% for placebo over en tre måneders periode. I denne bredt sammensatte ED-population var evnen til at vedligeholde erektion (SEP 3) 53% (5 mg), 63% (10 mg) og 65% (20 mg) sammenlignet med placebo.

I poolede data fra de større effektivitetsstudier var andelen af patienter, som opnåede succesfuld penetration vha. vardenafil: Psykogen erektil dysfunktion (77-87%), kombineret erektil dysfunktion, (69-83%), organisk erektil dysfunktion (64-75%), ældre (52-75%), iskæmisk hjertesygdom (70-73%) hyperlipæmi (62-73%), kronisk lungesygdom (74-78%) depression (59-69%) og patienter som samtidigt blev behandlet med antihypertensiva (62-73%).

I en klinisk undersøgelse med patienter med diabetes mellitus forbedrede vardenafil signifikant scoren for erektil funktionsdomæne, evnen til at opnå og vedligeholde en erektion tilstrækkelig til samleje og stivhed af penis, sammenlignet med placebo ved vardenafil doser på 10 mg og 20 mg. Responsraterne for evnen til at opnå og vedligeholde en erektion var 61% og 49% for 10 mg og 64% og 54% for 20 mg vardenafil sammenlignet med 36% og 23% for placebo for patienter som gennemførte tre måneders behandling.

I en klinisk undersøgelse med post prostatektomerede patienter forbedrede vardenafil signifikant scoren for erektil funktionsdomæne, evnen til at opnå og vedligeholde en erektion tilstrækkelig til samleje og stivhed af penis sammenlignet med placebo ved vardenafil doser på 10 mg og 20 mg. Responsraterne for evnen til at opnå og vedligeholde en erektion var 47% og 37% for 10 mg og 48% og 34% for 20 mg vardenafil sammenlignet med 22% og 10% for placebo for patienter som gennemførte tre måneders behandling.

I en fleksibel-dosis klinisk undersøgelse med patienter med rygmarvsskader forbedrede vardenafil signifikant scoren for erektil funktionsdomæne, evnen til at opnå og vedligeholde en erektion tilstrækkelig til samleje og stivhed af penis, sammenlignet med placebo. Antallet af patienter som vendte tilbage til en normal erektil funktionsdomæne score (>26) var 53% for vardenafil sammenlignet med 9% for placebo. Responsraterne for evnen til at opnå og vedligeholde en erektion var 76% og 59% for vardenafil sammenlignet med 41% og 22% for placebo for patienter som gennemførte tre måneders behandling, hvilket var klinisk og statistisk signifikant ($p < 0,001$).

Sikkerheden og effekten af vardenafil var opretholdt i langtidsstudier.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Vardenafil absorberes hurtigt med maksimal observeret plasmakoncentration opnået hos nogle mænd så tidligt som 15 minutter efter oral administration. I 90% af tilfældene blev den maksimale plasmakoncentration imidlertid nået inden for 30 til 120 minutter (median 60 minutter) efter oral indgift i fastende tilstand. Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed er 15%. Oral indgift af vardenafil øgede AUC og C_{max} næsten proportionalt med dosis over det anbefalede dosisområde (5-20 mg).

Ved indgift af vardenafil sammen med et fedtrigt måltid (indeholdende 57% fedt) reduceres absorptionshastigheden med en øgning af median T_{\max} på en time og en gennemsnitlig sænkning af C_{\max} på 20%. AUC for vardenafil påvirkes ikke. Efter et måltid indeholdende 30% fedt er hastigheden og graden af absorptionen af vardenafil (T_{\max} , C_{\max} og AUC) uændret sammenlignet med indgift i fastende tilstand.

Distribution

Det gennemsnitlige steady-state fordelingsvolumen for vardenafil er 208 l, hvilket tyder på fordeling ind i vævene. Vardenafil og dets væsentligste cirkulerende metabolit (M1) er i høj grad bundet til plasmaproteiner (ca. 95% for både vardenafil og M1). For vardenafil såvel som for M1 er proteinbindingen uafhængig af de totale stofkoncentrationer.

Baseret på målinger af vardenafil i sæd fra raske forsøgspersoner 90 minutter efter indgift, forekommer der ikke mere end 0,00012% af indgivet dosis i patienters sæd.

Metabolisme

Vardenafil metaboliseres hovedsagelig i leveren via cytokrom P450 (CYP)-isoformen 3A4 men også via CYP3A5- og CYP2C-isoformer.

I mennesker er den væsentligste cirkulerende metabolit (M1) et resultat af en deethylering af vardenafil og er underlagt yderligere metabolisme med en plasma eliminationshalveringstid på ca. fire timer. En del af M1 er på glucuronid-form i den systemiske cirkulation. Metabolitten M1 udviser en phosphodiesterase selektivitetsprofil svarende til vardenafil og en *in vitro*-styrke overfor phosphodiesterase type 5 på ca. 28% sammenlignet med vardenafil, resulterende i et effekt bidrag på ca. 7%.

Elimination

Vardenafils totale kropsclearance er 56 l/t med en resulterende terminal halveringstid på 4-5 timer. Efter oral indgift udskilles vardenafil som metabolitter hovedsageligt i faeces (ca. 91-95% af indgiven dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 2-6% af indgiven dosis).

Farmakokinetik hos særlige patientgrupper

Ældre

Vardenafils lever-clearance hos raske ældre forsøgspersoner (65 år og derover) reduceredes sammenlignet med raske yngre forsøgspersoner (18-45 år). Gennemsnitlig havde ældre mænd en 52% højere AUC og en 34% højere C_{\max} end yngre mænd. (Se pkt. 4.2).

Nyreinsufficiens

Hos frivillige forsøgspersoner med let til moderat nyreinsufficiens (kreatinin clearance 30-80 ml/min) svarede vardenafils farmakokinetik til farmakokinetikken for en kontrolgruppe med normal nyrefunktion. Hos frivillige forsøgspersoner med alvorlig nyreinsufficiens (kreatinin clearance < 30 ml/min) øgedes den gennemsnitlige AUC med 21% og den gennemsnitlige C_{\max} faldt med 23% sammenlignet med frivillige forsøgspersoner uden nedsat nyrefunktion. Ingen statistisk signifikant korrelation observeredes mellem kreatinin clearance og eksponering for vardenafil (AUC og C_{\max}). (Se pkt. 4.2). Farmakokinetikken af vardenafil er ikke undersøgt hos patienter med behov for dialyse (Se pkt. 4.3).

Leverinsufficiens

Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A og B) reduceredes vardenafil clearance proportionelt med graden af den nedsatte leverfunktion. Hos patienter med lettere nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) øgedes den gennemsnitlige AUC og C_{\max} henholdsvis 17% og 22% sammenlignet med en kontrolgruppe med raske forsøgspersoner. Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) øgedes den gennemsnitlige AUC og C_{\max} henholdsvis 160% og 133%

sammenlignet med en kontrolgruppe med raske forsøgspersoner (se pkt. 4.2). Vardenafils farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med alvorlig leverinsufficiens (Child-Pugh C) (Se pkt. 4.3).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne:

Crospovidon,
magnesiumstearat,
cellulose; mikrokrySTALLINSK,
silika, kolloid vandfri

Filmovertræk:

Macrogol 400,
hypromellose,
titandioxid (E171),
gul jernoxid (E172),
rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PP/aluminium folie blisterplader i pakninger med 2, 4, 8, og 12 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/248/009-012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 6. marts 2003

Dato for seneste fornyelse: 6. marts 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

BILAG II

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Bayer HealthCare AG
D-51368 Leverkusen
Tyskland

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levitra 5 mg filmovertrukne tabletter
vardenafil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg vardenafil (som hydrochloridtrihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 filmovertrukne tabletter
4 filmovertrukne tabletter
8 filmovertrukne tabletter
12 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen før brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
D-51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/248/001 2 tabletter
EU/1/03/248/002 4 tabletter
EU/1/03/248/003 8 tabletter
EU/1/03/248/004 12 tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Levitra 5 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levitra 5 mg filmovertrukne tabletter
vardenafil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levitra 10 mg filmovertrukne tabletter
vardenafil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg vardenafil (som hydrochloridtrihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 filmovertrukne tabletter
4 filmovertrukne tabletter
8 filmovertrukne tabletter
12 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen før brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
D-51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/248/005 2 tabletter
EU/1/03/248/006 4 tabletter
EU/1/03/248/007 8 tabletter
EU/1/03/248/008 12 tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Levitra 10 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levitra 10 mg filmovertrukne tabletter
vardenafil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levita 20 mg filmovertrukne tabletter
vardenafil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 20 mg vardenafil (som hydrochloridtrihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 filmovertrukne tabletter
4 filmovertrukne tabletter
8 filmovertrukne tabletter
12 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen før brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
D-51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/248/009 2 tabletter
EU/1/03/248/010 4 tabletter
EU/1/03/248/011 8 tabletter
EU/1/03/248/012 12 tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Levitra 20 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levitra 20 mg filmovertrukne tabletter
vardenafil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Levitra 5 mg filmovertrukne tabletter Vardenafil

Læs denne indlægsseddel grundigt inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Levitra til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Levitras virkning og hvad De skal bruge det til
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Levitra
3. Sådan skal De tage Levitra
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer De Levitra
6. Yderligere oplysninger

1. LEVITRAS VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL

Levitra tilhører en gruppe af lægemidler, som bruges til at behandle manglende evne til at få eller vedligeholde rejstning af penis.

Om erektions-problemer

Mindst 1 ud af 10 mænd har problemer med at opnå eller vedligeholde en erektion over et givent tidsrum. Dette kan skyldes fysiske eller psykologiske årsager, eller mest sandsynligt en kombination af begge dele. Uanset årsagen er effekten den samme: Muskel- og blodkarsændringer gør, at der ikke er tilstrækkeligt blod i penis til at opnå og bevare stivhed.

Hvordan Levitra virker

Levitra fungerer kun i forbindelse med seksuel stimulation. Det nedsætter funktionen af det naturlige stof i kroppen, der fjerner en erektion. Levitra lader en erektion vare længe nok til, at De på tilfredsstillende måde kan gennemføre en seksuel aktivitet.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE LEVITRA

Tag ikke Levitra

- Hvis De er overfølsom (allergisk) over for vardenafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Levitra. Se indholdsstofferne i afsnit 6. Tegn på en allergisk reaktion omfatter hududslæt, kløe, opsvulmet ansigt, opsvulmede læber og åndenød.
- Hvis De tager medicin, som indeholder nitrater, som nitroglycerin for angina, eller nitrogenoxid-donorer som amylnitrit. Indtagelse af denne medicin sammen med Levitra kan have en alvorlig påvirkning på Deres blodtryk.
- Hvis De tager ritonavir eller indinavir, medicin mod HIV.
- Hvis De er over 75 år og tager ketoconazol eller itraconazol, anti-svampemidler.
- Hvis De har et alvorligt hjerte- eller leverproblem.
- Hvis De modtager dialysebehandling.
- Hvis De for nylig har haft et slagtilfælde eller hjertetilfælde.
- Hvis De har eller har haft lavt blodtryk.
- Hvis der i Deres familie har været tilfælde af degenerative øjensygdomme (som f.eks. *retinitis pigmentosa*).

- Hvis De på noget tidspunkt tidligere har haft tab af synet på grund af beskadigelse af synsnerven i forbindelse med utilstrækkelige forsyning af blod til synsnerven, også kendt som non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION).

Vær ekstra forsigtig med at tage Levitra

- Hvis De har problemer med hjertet. Det kan være risikabelt for Dem at have sex.
- Hvis De lider af hjerterytmeforstyrrelser eller en medfødt hjertesygdom, der påvirker Deres elektrokardiogram.
- Hvis De har en fysisk tilstand, som påvirker formen af penis. Dette omfatter tilstande kaldet *krummerik*, *Peyronies plaque* og *cavernosa fibrose*.
- Hvis De har en sygdom der kan medføre erektioner, som ikke forsvinder (*priapisme*). Disse omfatter *seglcelleanæmi*, *multibel myeloma* og *leukæmi*.
- Hvis De har mavesår.
- Hvis De har en blødningsforstyrrelse (som f.eks. *hæmofili*).
- Hvis De bruger andre lægemidler for erektionsproblemer.
- Hvis De oplever pludselige nedsættelser af synet eller tab af synet, skal De stoppe med at tage Levitra og straks søge læge.

Levitra er beregnet til mænd på 18 år og derover

Det er ikke beregnet til kvinder, børn eller mænd under 18 år.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Levitra kan normalt bruges sammen med de fleste typer medicin, men visse typer kan give problemer, især disse:

- Nitrater, medicin for angina, eller nitrogen-oxid-donorer, som amylnitrit. Indtagelse af disse typer medicin sammen med Levitra kan have en alvorlig påvirkning på Deres blodtryk. *Tal med en læge uden at tage Levitra.*
- Medicin til behandling af hjerterytmeforstyrrelser, som for eksempel chinidin, procainamid, amiodaron eller sotalol.
- Ritonavir eller indinavir, medicin for HIV. *Tal med en læge uden at tage Levitra.*
- Ketoconazol eller itraconazol, anti-svampemidler.
- Erythromycin eller clarithromycin, antibiotika,.
- Alfa-blokkere, medicin til behandling af forhøjet blodtryk og godartet forstørret blærehalskirtel.

Brug af Levitra sammen med mad og drikke

- De kan tage Levitra uafhængigt af måltider – men helst ikke efter et massivt måltid eller et meget fedtholdigt måltid, da det kan forsinke virkningen.
- Drik ikke grapefrugtjuice, når De bruger Levitra. Det kan påvirke effekten af medicinen.
- Alkoholiske drikke kan forværre erektionsproblemer.

Graviditet og amning

Levitra er ikke beregnet til brug hos kvinder.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Levitra kan medføre svimmelhed eller synspåvirkning hos nogle. Hvis De føler Dem svimmel eller Deres syn er påvirket efter at have taget Levitra, bør De ikke køre bil eller betjene maskiner.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE LEVITRA

Tag altid Levitra nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apoteket. Den sædvanlige dosis er 10 mg.

Tag en Levitra-tablet cirka 25 til 60 minutter før seksuel aktivitet. I forbindelse med seksuel stimulation kan De opnå en erektion i tidsrummet fra 25 minutter op til 4-5 timer efter at have taget Levitra.

- En tablet synkes med et glas vand

De må ikke tage Levitra mere end én gang i løbet af døgnet.

Tal med Deres læge, hvis De mener, at Levitra er for kraftige eller for svage. Lægen kan da foreslå en anden dosis, afhængig af hvordan virkningen er på Dem.

Hvis De har taget for meget Levitra

Mænd, som tager for meget Levitra, kan opleve flere bivirkninger eller få alvorlige rygsmerter. Hvis De har taget mere Levitra end De burde, informer da Deres læge.

4. BIVIRKNINGER

Levitra kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste af bivirkningerne er som regel milde eller moderate.

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos mere end 1 person ud af 10)

- Hovedpine
- Ansigtserødem

Almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 personer ud af 100)

- Fordøjelsesbesvær
- Utilpashed (kvalme)
- Svimmelhed
- Stoppet næse eller rindende næse

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 personer ud af 1.000)

- Følsomhed i huden over for sollys
- Højt eller lavt blodtryk
- Ryg- og muskelsmerter
- Synspåvirkning
- Blodsprængte eller rindende øjne
- Udslæt
- Søvnighed
- Påvirkning af resultater af blodprøver til kontrol af leverfunktion
- Øgning af muskelenzym (kreatinfosfokinase) i blodet
- Forpustethed
- Hurtig puls eller hjertebanken
- Næseblod
- Ansigtshævelse

Sjældne bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 personer ud af 10.000)

- Besvimelse
- Muskelstivhed
- Øget tryk i øjet (glaukom)
- Vedvarende eller smertefulde erektioner
- Allergisk reaktion

- Påvirkning af hjertet (som f.eks. hjertekramper)
- Angst
- Hævelse i halsen
- Forbigående hukommelsestab (global transitorisk amnesi)
- Kramper

Delvis, pludselig, midlertidig eller permanent nedsættelse eller tab af synet på et eller begge øjne er forekommet.

Der er set pludselig nedsat hørelse eller tab af hørelsen.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DE LEVITRA

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Levitra efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Levitra indeholder:

- Aktivt stof: vardenafil. Hver tablet indeholder 5 mg vardenafil (som hydrochloridtrihydrat).
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletkernen: Crospovidon, magnesiumstearat, mikrokrystallinsk cellulose, kolloid vandfri silica.
Filmovertræk: Macrogol 400, hypromellose, titandioxid (E 171), gul jernoxid (E 172), rød jernoxid (E 172).

Levitas udseende og pakningsstørrelse

Levitra 5 mg filmovertrukne tabletter er orange med BAYER-korset på den ene side og styrken (5) på den anden side. Tabletterne findes i blisterpakninger, som indeholder 2, 4, 8, eller 12 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen: Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Tyskland.

Fremstiller: Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Tyskland.

Hvis De vil have yderligere oplysninger om Levitra, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 6676900
Estonia@GSK.com

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

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

France

Bayer Santé
Tél: +33-3 - 20 20 80 80

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 74 77 47

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Bayer AS
Tlf:+47 24 11 18 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: +371-67312687

United Kingdom

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

Lietuva

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt {MM/ÅÅÅÅ}

De kan finde yderligere information om Levitra på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Levitra 10 mg fillovertrukne tabletter Vardenafil

Læs denne indlægsseddel grundigt inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Levitra til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Levitras virkning og hvad De skal bruge det til
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Levitra
3. Sådan skal De tage Levitra
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer De Levitra
6. Yderligere oplysninger

1. LEVITRAS VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL

Levitra tilhører en gruppe af lægemidler, som bruges til at behandle manglende evne til at få eller vedligeholde rejssning af penis.

Om erektions-problemer

Mindst 1 ud af 10 mænd har problemer med at opnå eller vedligeholde en erektion over et givent tidsrum. Dette kan skyldes fysiske eller psykologiske årsager, eller mest sandsynligt en kombination af begge dele. Uanset årsagen er effekten den samme: Muskel- og blodkarsændringer gør, at der ikke er tilstrækkeligt blod i penis til at opnå og bevare stivhed.

Hvordan Levitra virker

Levitra fungerer kun i forbindelse med seksuel stimulation. Det nedsætter funktionen af det naturlige stof i kroppen, der fjerner en erektion. Levitra lader en erektion vare længe nok til, at De på tilfredsstillende måde kan gennemføre en seksuel aktivitet.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE LEVITRA

Tag ikke Levitra

- Hvis De er overfølsom (allergisk) over for vardenafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Levitra. Se indholdsstofferne i afsnit 6. Tegn på en allergisk reaktion omfatter hududslæt, kløe, opsvulmet ansigt, opsvulmede læber og åndenød.
- Hvis De tager medicin, som indeholder nitrater, som nitroglycerin for angina, eller nitrogenoxid-donorer som amylnitrit. Indtagelse af denne medicin sammen med Levitra kan have en alvorlig påvirkning på Deres blodtryk.
- Hvis De tager ritonavir eller indinavir, medicin mod HIV.
- Hvis De er over 75 år og tager ketoconazol eller itraconazol, anti-svampemidler.
- Hvis De har et alvorligt hjerte- eller leverproblem.
- Hvis De modtager dialysebehandling.
- Hvis De for nylig har haft et slagtilfælde eller hjertetilfælde.
- Hvis De har eller har haft lavt blodtryk.
- Hvis der i Deres familie har været tilfælde af degenerative øjensygdomme (som f.eks. *retinitis pigmentosa*).

- Hvis De på noget tidspunkt tidligere har haft tab af synet på grund af beskadigelse af synsnerven i forbindelse med utilstrækkelige forsyning af blod til synsnerven, også kendt som non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION).

Vær ekstra forsigtig med at tage Levitra

- Hvis De har problemer med hjertet. Det kan være risikabelt for Dem at have sex.
- Hvis De lider af hjerterytmeforstyrrelser eller en medfødt hjertesygdom, der påvirker Deres elektrokardiogram.
- Hvis De har en fysisk tilstand, som påvirker formen af penis. Dette omfatter tilstande kaldet *krummerik*, *Peyronies plaque* og *cavernosa fibrose*.
- Hvis De har en sygdom der kan medføre erektioner, som ikke forsvinder (*priapisme*). Disse omfatter *seglcelleanæmi*, *multibel myeloma* og *leukæmi*.
- Hvis De har mavesår.
- Hvis De har en blødningsforstyrrelse (som f.eks. *hæmofili*).
- Hvis De bruger andre lægemidler for erektionsproblemer.
- Hvis De oplever pludselige nedsættelser af synet eller tab af synet, skal De stoppe med at tage Levitra og straks søge læge.

Levitra er beregnet til mænd på 18 år og derover

Det er ikke beregnet til kvinder, børn eller mænd under 18 år.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Levitra kan normalt bruges sammen med de fleste typer medicin, men visse typer kan give problemer, især disse:

- Nitrater, medicin for angina, eller nitrogen-oxid-donorer, som amylnitrit. Indtagelse af disse typer medicin sammen med Levitra kan have en alvorlig påvirkning på Deres blodtryk. *Tal med en læge uden at tage Levitra.*
- Medicin til behandling af hjerterytmeforstyrrelser, som for eksempel chinidin, procainamid, amiodaron eller sotalol.
- Ritonavir eller indinavir, medicin for HIV. *Tal med en læge uden at tage Levitra.*
- Ketoconazol eller itraconazol, anti-svampemidler.
- Erythromycin eller clarithromycin, antibiotika.
- Alfa-blokkere, medicin til behandling af forhøjet blodtryk og godartet forstørret blærehalskirtel.

Brug af Levitra sammen med mad og drikke

- De kan tage Levitra uafhængigt af måltider – men helst ikke efter et massivt måltid eller et meget fedtholdigt måltid, da det kan forsinke virkningen.
- Drik ikke grapefrugtjuice, når De bruger Levitra. Det kan påvirke effekten af medicinen.
- Alkoholiske drikke kan forværre erektionsproblemer.

Graviditet og amning

Levitra er ikke beregnet til brug hos kvinder.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Levitra kan medføre svimmelhed eller synspåvirkning hos nogle. Hvis De føler Dem svimmel eller Deres syn er påvirket efter at have taget Levitra, bør De ikke køre bil eller betjene maskiner.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE LEVITRA

Tag altid Levitra nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apoteket. Den sædvanlige dosis er 10 mg.

Tag en Levitra-tablet cirka 25 til 60 minutter før seksuel aktivitet. I forbindelse med seksuel stimulation kan De opnå en erektion i tidsrummet fra 25 minutter op til 4-5 timer efter at have taget Levitra.

- En tablet synkes med et glas vand

De må ikke tage Levitra mere end én gang i løbet af døgnet.

Tal med Deres læge, hvis De mener, at Levitra er for kraftige eller for svage. Lægen kan da foreslå en anden dosis, afhængig af hvordan virkningen er på Dem.

Hvis De har taget for meget Levitra

Mænd, som tager for meget Levitra, kan opleve flere bivirkninger eller få alvorlige rygsmerter. Hvis De har taget mere Levitra end De burde, informer da Deres læge.

4. BIVIRKNINGER

Levitra kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste af bivirkningerne er som regel milde eller moderate.

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos mere end 1 person ud af 10)

- Hovedpine
- Ansigtserødem

Almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 personer ud af 100)

- Fordøjelsesbesvær
- Utilpashed (kvalme)
- Svimmelhed
- Stoppet næse eller rindende næse

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 personer ud af 1.000)

- Følsomhed i huden over for sollys
- Højt eller lavt blodtryk
- Ryg- og muskelsmerter
- Synspåvirkning
- Blodsprængte eller rindende øjne
- Udslæt
- Søvnighed
- Påvirkning af resultater af blodprøver til kontrol af leverfunktion
- Øgning af muskelenzym (kreatinfosfokinase) i blodet
- Forpustethed
- Hurtig puls eller hjertebanken
- Næseblod
- Ansigtshævelse

Sjældne bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 personer ud af 10.000)

- Besvimelse
- Muskelstivhed
- Øget tryk i øjet (glaukom)
- Vedvarende eller smertefulde erektioner
- Allergisk reaktion

- Påvirkning af hjertet (som f.eks. hjertekramper)
- Angst
- Hævelse i halsen
- Forbigående hukommelsestab (global transitorisk amnesi)
- Kramper

Delvis, pludselig, midlertidig eller permanent nedsættelse eller tab af synet på et eller begge øjne er forekommet.

Der er set pludselig nedsat hørelse eller tab af hørelsen.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DE LEVITRA

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Levitra efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Levitra indeholder:

- Aktivt stof: vardenafil. Hver tablet indeholder 10 mg vardenafil (som hydrochloridtrihydrat).
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletkernen: Crospovidon, magnesiumstearat, mikrokrystallinsk cellulose, kolloid vandfri silica.
Filmovertræk: Macrogol 400, hypromellose, titandioxid (E 171), gul jernoxid (E 172), rød jernoxid (E 172).

Levitas udseende og pakningsstørrelse

Levitra 10 mg filmovertrukne tabletter er orange med BAYER-korset på den ene side og styrken (10) på den anden side. Tabletterne findes i blisterpakninger, som indeholder 2, 4, 8, eller 12 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen: Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Tyskland

Fremstiller: Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Tyskland

Hvis De vil have yderligere oplysninger om Levitra, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 6676900
Estonia@GSK.com

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

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

France

Bayer Santé
Tél: +33-3 - 20 20 80 80

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 74 77 47

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Bayer AS
Tlf:+47 24 11 18 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: +371-67312687

United Kingdom

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

Lietuva

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt {MM/ÅÅÅÅ}

De kan finde yderligere information om Levitra på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Levitra 20 mg filmovertrukne tabletter Vardenafil

Læs denne indlægsseddel grundigt inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Levitra til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Levitras virkning og hvad De skal bruge det til
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Levitra
3. Sådan skal De tage Levitra
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer De Levitra
6. Yderligere oplysninger

1. LEVITRAS VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL

Levitra tilhører en gruppe af lægemidler, som bruges til at behandle manglende evne til at få eller vedligeholde rejssning af penis.

Om erektions-problemer

Mindst 1 ud af 10 mænd har problemer med at opnå eller vedligeholde en erektion over et givent tidsrum. Dette kan skyldes fysiske eller psykologiske årsager, eller mest sandsynligt en kombination af begge dele. Uanset årsagen er effekten den samme: Muskel- og blodkarsændringer gør, at der ikke er tilstrækkeligt blod i penis til at opnå og bevare stivhed.

Hvordan Levitra virker

Levitra fungerer kun i forbindelse med seksuel stimulation. Det nedsætter funktionen af det naturlige stof i kroppen, der fjerner en erektion. Levitra lader en erektion vare længe nok til, at De på tilfredsstillende måde kan gennemføre en seksuel aktivitet.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE LEVITRA

Tag ikke Levitra

- Hvis De er overfølsom (allergisk) over for vardenafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Levitra. Se indholdsstofferne i afsnit 6. Tegn på en allergisk reaktion omfatter hududslæt, kløe, opsvulmet ansigt, opsvulmede læber og åndenød.
- Hvis De tager medicin, som indeholder nitrater, som nitroglycerin for angina, eller nitrogenoxid-donorer som amylnitrit. Indtagelse af denne medicin sammen med Levitra kan have en alvorlig påvirkning på Deres blodtryk.
- Hvis De tager ritonavir eller indinavir, medicin mod HIV.
- Hvis De er over 75 år og tager ketoconazol eller itraconazol, anti-svampemidler.
- Hvis De har et alvorligt hjerte- eller leverproblem.
- Hvis De modtager dialysebehandling.
- Hvis De for nylig har haft et slagtilfælde eller hjertetilfælde.
- Hvis De har eller har haft lavt blodtryk.
- Hvis der i Deres familie har været tilfælde af degenerative øjensygdomme (som f.eks. *retinitis pigmentosa*).

- Hvis De på noget tidspunkt tidligere har haft tab af synet på grund af beskadigelse af synsnerven i forbindelse med utilstrækkelige forsyning af blod til synsnerven, også kendt som non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION).

Vær ekstra forsigtig med at tage Levitra

- Hvis De har problemer med hjertet. Det kan være risikabelt for Dem at have sex.
- Hvis De lider af hjerterytmeforstyrrelser eller en medfødt hjertesygdom, der påvirker Deres elektrokardiogram.
- Hvis De har en fysisk tilstand, som påvirker formen af penis. Dette omfatter tilstande kaldet *krummerik*, *Peyronies plaque* og *cavernosa fibrose*.
- Hvis De har en sygdom der kan medføre erektioner, som ikke forsvinder (*priapisme*). Disse omfatter *seglcelleanæmi*, *multibel myeloma* og *leukæmi*.
- Hvis De har mavesår.
- Hvis De har en blødningsforstyrrelse (som f.eks. *hæmofili*).
- Hvis De bruger andre lægemidler for erektionsproblemer.
- Hvis De oplever pludselige nedsættelser af synet eller tab af synet, skal De stoppe med at tage Levitra og straks søge læge.

Levitra er beregnet til mænd på 18 år og derover

Det er ikke beregnet til kvinder, børn eller mænd under 18 år.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Levitra kan normalt bruges sammen med de fleste typer medicin, men visse typer kan give problemer, især disse:

- Nitrater, medicin for angina, eller nitrogen-oxid-donorer, som amylnitrit. Indtagelse af disse typer medicin sammen med Levitra kan have en alvorlig påvirkning på Deres blodtryk. *Tal med en læge uden at tage Levitra.*
- Medicin til behandling af hjerterytmeforstyrrelser, som for eksempel chinidin, procainamid, amiodaron eller sotalol.
- Ritonavir eller indinavir, medicin for HIV. *Tal med en læge uden at tage Levitra.*
- Ketoconazol eller itraconazol, anti-svampemidler.
- Erythromycin eller clarithromycin, antibiotika.
- Alfa-blokkere, medicin til behandling af forhøjet blodtryk og godartet forstørret blærehalskirtel.

Brug af Levitra sammen med mad og drikke

- De kan tage Levitra uafhængigt af måltider – men helst ikke efter et massivt måltid eller et meget fedtholdigt måltid, da det kan forsinke virkningen.
- Drik ikke grapefrugtjuice, når De bruger Levitra. Det kan påvirke effekten af medicinen.
- Alkoholiske drikke kan forværre erektionsproblemer.

Graviditet og amning

Levitra er ikke beregnet til brug hos kvinder.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Levitra kan medføre svimmelhed eller synspåvirkning hos nogle. Hvis De føler Dem svimmel eller Deres syn er påvirket efter at have taget Levitra, bør De ikke køre bil eller betjene maskiner.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE LEVITRA

Tag altid Levitra nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apoteket. Den sædvanlige dosis er 10 mg.

Tag en Levitra-tablet cirka 25 til 60 minutter før seksuel aktivitet. I forbindelse med seksuel stimulation kan De opnå en erektion i tidsrummet fra 25 minutter op til 4-5 timer efter at have taget Levitra.

- En tablet synkes med et glas vand

De må ikke tage Levitra mere end én gang i løbet af døgnet.

Tal med Deres læge, hvis De mener, at Levitra er for kraftige eller for svage. Lægen kan da foreslå en anden dosis, afhængig af hvordan virkningen er på Dem.

Hvis De har taget for meget Levitra

Mænd, som tager for meget Levitra, kan opleve flere bivirkninger eller få alvorlige rygsmerter. Hvis De har taget mere Levitra end De burde, informer da Deres læge.

4. BIVIRKNINGER

Levitra kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste af bivirkningerne er som regel milde eller moderate.

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos mere end 1 person ud af 10)

- Hovedpine
- Ansigtserødem

Almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 personer ud af 100)

- Fordøjelsesbesvær
- Utilpashed (kvalme)
- Svimmelhed
- Stoppet næse eller rindende næse

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 personer ud af 1.000)

- Følsomhed i huden over for sollys
- Højt eller lavt blodtryk
- Ryg- og muskelsmerter
- Synspåvirkning
- Blodsprængte eller rindende øjne
- Udslæt
- Søvnighed
- Påvirkning af resultater af blodprøver til kontrol af leverfunktion
- Øgning af muskelenzym (kreatinfosfokinase) i blodet
- Forpustethed
- Hurtig puls eller hjertebanken
- Næseblod
- Ansigtshævelse

Sjældne bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 personer ud af 10.000)

- Besvimelse
- Muskelstivhed
- Øget tryk i øjet (glaukom)
- Vedvarende eller smertefulde erektioner
- Allergisk reaktion

- Påvirkning af hjertet (som f.eks. hjertekramper)
- Angst
- Hævelse i halsen
- Forbigående hukommelsestab (global transitorisk amnesi)
- Kramper

Delvis, pludselig, midlertidig eller permanent nedsættelse eller tab af synet på et eller begge øjne er forekommet.

Der er set pludselig nedsat hørelse eller tab af hørelsen.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DE LEVITRA

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Levitra efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Levitra indeholder:

- Aktivt stof: vardenafil. Hver tablet indeholder 20 mg vardenafil (som hydrochloridtrihydrat).
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletkernen: Crospovidon, magnesiumstearat, mikrokrystallinsk cellulose, kolloid vandfri silica.
Filmovertræk: Macrogol 400, hypromellose, titandioxid (E 171), gul jernoxid (E 172), rød jernoxid (E 172).

Levitas udseende og pakningsstørrelse

Levitra 20 mg filmovertrukne tabletter er orange med BAYER-korset på den ene side og styrken (20) på den anden side. Tabletterne findes i blisterpakninger, som indeholder 2, 4, 8, eller 12 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen: Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Tyskland

Fremstiller: Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Tyskland

Hvis De vil have yderligere oplysninger om Levitra, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 6676900
Estonia@GSK.com

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

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

France

Bayer Santé
Tél: +33-3 - 20 20 80 80

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 74 77 47

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Bayer AS
Tlf:+47 24 11 18 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: +371-67312687

United Kingdom

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

Lietuva

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt {MM/ÅÅÅÅ}

De kan finde yderligere information om Levitra på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.