

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levitra 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10 mg wardenafilu (w postaci

chlorowodoru).

Substancje pomocnicze:

7,96 mg sorbitolu (E420) oraz 1,80 mg aspartamu (E951) w tabletki ulegającej rozpadowi w jamie

ustnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej.

Białe, okrągłe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaburzeń erekcji u dorosłych mężczyzn. Zaburzenie erekcji to niezdolność uzyskania lub

utrzymania wzwodu prącia w stopniu wystarczającym do osiągnięcia satysfakcjonującego stosunku

płciowego.

Aby produkt leczniczy Levitra był skuteczny, konieczna jest stymulacja seksualna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt Levitra 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej nie jest biorównoważny

z produktem Levitra 10 mg tabletki powlekane (patrz punkt 5.1). Maksymalna dawka produktu

Levitra tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej wynosi 10 mg/dobę.

Stosowanie u dorosłych mężczyzn

Produkt Levitra 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej jest przyjmowany w razie

potrzeby około 25 do 60 minut przed rozpoczęciem aktywności seksualnej.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne. Jednakże, zwiększenie do

dawki maksymalnej produktu Levitra 20 mg tabletki powlekane należy uważnie rozważyć w

zależności od indywidualnej tolerancji (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Levitra 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej nie jest wskazany jako produkt

rozpoczynający leczenie u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (A w skali

Childa-Pugha). 48

Pacjenci z łagodną niewydolnością wątroby powinni rozpocząć leczenie produktem Levitra 5 mg

tabletki powlekane. W zależności od tolerancji i skuteczności leku dawkę można zwiększyć do 10 mg

i 20 mg w postaci produktu Levitra 10 mg i 20 mg tabletki powlekane lub Levitra 10 mg tabletki

ulegające rozpadowi w jamie ustnej.

Maksymalną zalecaną dawką u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (B w skali

Childa-Pugha) jest dawka 10 mg w postaci produktu Levitra 10 mg tabletki powlekane (patrz punkt

5.2).

Produktu Levitra 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej nie należy stosować u pacjentów

z umiarkowaną niewydolnością wątroby (B w skali Childa-Pugha) oraz ciężką niewydolnością

wątroby (C w skali Childa-Pugha; patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością

nerek.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) należy rozważyć

rozpoczęcie leczenia od dawki początkowej produktu Levitra 5 mg tabletki powlekane. W zależności

od tolerancji i skuteczności leku dawkę można zwiększyć do 10 mg i 20 mg w postaci produktu

Levitra 10 mg i 20 mg tabletki powlekane lub Levitra 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie

ustnej.

Produktu Levitra 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej nie należy stosować u pacjentów

ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Produkt Levitra 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej nie jest wskazany do stosowania

u osób w wieku poniżej 18 lat. Nie ma właściwego wskazania do stosowania produktu Levitra 10 mg

tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej u dzieci i młodzieży.

Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze

Jednoczesne stosowanie umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP 3A4

Konieczne jest dostosowanie dawki wardenafilu w przypadku jednoczesnego stosowania

umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP 3A4 (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej należy umieścić w jamie ustnej na języku, gdzie nastąpi

jej szybki rozpad, a następnie połknąć. Produkt Levitra tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

należy przyjmować bez płynów, natychmiast po wyjęciu tabletki z blistra.

Produkt Levitra tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej może być przyjmowany z posiłkiem lub

niezależnie od niego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w

punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie wardenafilu i azotanów lub donorów tlenu azotu (takich jak azotyn amylu)

w jakiegokolwiek postaci jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Produkt Levitra jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku

nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. non-arteritic anterior

ischemic optic neuropathy, NAION) niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku

z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor fosfodiesterazy 5 (PDE-5) (patrz punkt 4.4).

Produktów leczniczych stosowanych w leczeniu zaburzeń erekcji nie należy zazwyczaj stosować

u mężczyzn, u których nie jest wskazana aktywność seksualna (np. u pacjentów z ciężkimi chorobami 49

układu krążenia, takimi jak: niestabilna dławica piersiowa lub ciężka niewydolność serca [III lub IV

stopień zaawansowania w skali New York Heart Association]).

Bezpieczeństwa stosowania wardenafilu nie badano w następujących podgrupach pacjentów i dlatego

jego stosowanie jest przeciwwskazane do czasu uzyskania dalszych informacji:

- ciężka niewydolność wątroby (C w skali Childa-Pugha),
- schyłkowa niewydolność nerek wymagająca leczenia dializami,
- niedociśnienie tętnicze (ciśnienie tętnicze < 90/50 mmHg),
- niedawno przebyty (w ciągu ostatnich 6 miesięcy) udar mózgu lub zawał mięśnia sercowego,
- niestabilna dławica piersiowa, oraz stwierdzone dziedziczne zmiany zwyrodnieniowe siatkówki,

takie jak barwnikowe zwyrodnienie siatkówki (retinitis pigmentosa).

Jednoczesne stosowanie wardenafilu z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4: ketokonazolem

i itrakonazolem (postać doustna) jest przeciwwskazane u mężczyzn w wieku powyżej 75 lat.

Jednoczesne stosowanie wardenafilu z inhibitorami proteazy wirusa HIV, takimi jak: rytonawir

i indynawir jest przeciwwskazane, ponieważ są one bardzo silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt

4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed podjęciem decyzji o leczeniu farmakologicznym należy przeprowadzić wywiad oraz badanie

fizykalne w celu rozpoznania zaburzenia erekcji oraz ustalenia potencjalnych przyczyn tego

schorzenia.

Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji lekarz powinien wziąć pod uwagę stan

układu sercowo-naczyniowego pacjenta, ponieważ z aktywnością seksualną wiąże się pewien stopień

ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności serca (patrz punkt 4.3). Wardenafil ma właściwości

rozszerzające naczynia krwionośne, co może powodować łagodne i przemijające obniżenie ciśnienia

tętniczego krwi (patrz punkt 5.1). Pacjenci z zaburzonym odpływem z lewej komory serca, np. ze

zwężeniem aorty lub samoistnym przerostowym podzastawkowym zwężeniem aorty mogą być

wrażliwi na działanie substancji rozszerzających naczynia, w tym na inhibitory fosfodiesterazy 5.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji należy stosować ostrożnie u pacjentów z

anatomicznymi zniekształceniami prącia (takimi jak: skrzywienie prącia, zwłóknienie ciał jamistych

lub choroba Peyroniego) lub u pacjentów ze schorzeniami mogącymi predysponować do wystąpienia

priapizmu (takimi jak: niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi lub białaczka).

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Levitra tabletki ulegające rozpadowi

w jamie ustnej w połączeniu produktem Levitra tabletki powlekane lub z innymi metodami leczenia

zaburzeń erekcji. Dlatego nie zaleca się stosowania takich połączeń.

Tolerancja na dawkę maksymalną produktu Levitra 20 mg tabletki powlekane może być mniejsza

u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat lub więcej) (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Jednoczesne stosowanie leków blokujących receptory α -adrenergiczne

Jednoczesne stosowanie wardenafilu z lekami blokującymi receptory α -adrenergiczne może

u niektórych pacjentów doprowadzić do objawowego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, ponieważ

obydwa leki rozszerzają naczynia krwionośne. Jednoczesne stosowanie wardenafilu można rozpocząć

tylko wówczas, gdy pacjent ma ustalone leczenie lekami blokującymi receptory α -adrenergiczne.

Leczenie wardenafilem należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki początkowej 5 mg

w postaci tabletek powlekanych. Pacjenci stosujący leki blokujące receptory α -adrenergiczne nie

powinni zażywać produktu Levitra 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej jako dawki

początkowej. Wardenafil może być stosowany w dowolnym momencie, niezależnie od przyjmowanej

tamsulozyny lub alfuzosyny. W przypadku jednoczesnego stosowania innych leków blokujących

receptory α -adrenergiczne oraz wardenafilu należy zachować odstęp między dawkami leków (patrz

punkt 4.5). U pacjentów, którzy już przyjmują optymalną dawkę wardenafilu, terapię lekami 50

blokującymi receptory α -adrenergiczne należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki. Stopniowe

zwiększanie dawki leków blokujących receptory α -adrenergiczne może powodować dalsze obniżanie

ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów stosujących wardenafil.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów cytochromu CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania wardenafilu z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4,

takimi jak: itrakonazol i ketokonazol (do podawania doustnego), ponieważ dochodzi wówczas do

znacznego zwiększenia stężenia wardenafilu w osoczu (patrz punkty 4.5 i 4.3).

Może być konieczne dostosowanie dawki wardenafilu, jeżeli jednocześnie stosuje się leki, które

w umiarkowanym stopniu hamują aktywność izoenzymu CYP3A4, takie jak erytromycyna

i klarytromycyna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy oczekiwać, że jednoczesne przyjmowanie wardenafilu z grapefruitem lub sokiem

grapefruitowym doprowadzi do zwiększenia stężenia wardenafilu w osoczu. Dlatego należy unikać

tego skojarzenia (patrz punkt 4.5).

Wpływ na odstęp QT

Wykazano, że doustne podanie wardenafilu w pojedynczej dawce 10 mg lub 80 mg powoduje

wydłużenie odstępu QTc średnio o (odpowiednio) 8 milisekund i 10 milisekund.
Podanie pojedynczej

dawki 10 mg wardenafilu jednocześnie z 400 mg gatyfloksacyny, substancji czynnej o porównywalnym wpływie na odstęp QT, prowadziło do wydłużenia o dodatkowe 4 milisekundy

odstępu QTc, w porównaniu do którejkolwiek z tych substancji czynnych podawanej osobno. Wpływ

tych zmian QT na obraz kliniczny nie jest znany (patrz punkt 5.1).

Znaczenie kliniczne tego odkrycia nie jest znane i nie można go uogólniać na wszystkich pacjentów

w każdych warunkach, ponieważ jego wystąpienie będzie uzależnione od indywidualnych czynników

ryzyka i stanów predysponujących, które mogą wystąpić w dowolnym czasie i u każdego pacjenta.

Najlepiej jest unikać stosowania leków, które mogą wydłużyć odstęp QTc, w tym wardenafilu,

u pacjentów z określonymi czynnikami ryzyka, np. z hipokaliemią, wrodzonym zespołem

wydłużonego QT, stosujących jednocześnie leki przeciwaritmiczne z klasy IA (np. chinidyna,

prokainamid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol).

Wpływ na wzrok

W związku z przyjmowaniem produktu Levitra i innych inhibitorów PDE-5 zgłaszano zaburzenia

widzenia i przypadki nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION).

Pacjentowi należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia przerwał

przyjmowanie produktu Levitra w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej i

niezwłocznie skonsultował się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

Wpływ na krwawienie

Badania in vitro na ludzkich płytkach krwi wskazują, że wardenafil nie wykazuje działania

przeciwagregacyjnego, jednakże w dużych stężeniach (przewyższających stężenia terapeutyczne)

nasila przeciwagregacyjne działanie donora tlenku azotu - nitroprusydku sodowego.
U ludzi

wardenafil ani w monoterapii, ani w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym nie wpływa na czas

krwawienia (patrz punkt 4.5). Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wardenafilu

u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia oraz u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka.

Dlatego zastosowanie wardenafilu u tych pacjentów powinno być poprzedzone wnikliwą oceną

stosunku ryzyka do korzyści wynikających z leczenia.

Aspartam

Levitra 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej zawiera aspartam będący źródłem

fenyloalaniny, która może być szkodliwa dla osób z fenyloketonurią.

Sorbitol

Levitra 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadko

występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować produktu Levitra 10 mg

tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej. 51

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na wardenafil

Badania in vitro:

Wardenafil jest metabolizowany głównie w wątrobie przez enzymy cytochromu P-450 - izoenzym

CYP3A4 przy pewnym udziale izoenzymów CYP3A5 i CYP2C. Z tego względu inhibitory tych

izoenzymów zmniejszają klirens wardenafilu.

Badania in vivo:

Jednoczesne podawanie wardenafilu (10 mg w postaci tabletek powlekanych) z inhibitorem proteazy

wirusa HIV - indynawirem (800 mg trzy razy na dobę), który jest silnym inhibitorem CYP3A4,

spowodowało 16-krotne zwiększenie AUC wardenafilu i 7-krotne zwiększenie C_{max} wardenafilu.

24 godziny po podaniu stężenie wardenafilu w osoczu zmniejszyło się do około 4% wartości

maksymalnego stężenia wardenafilu C_{max}.

Jednoczesne podawanie wardenafilu (5 mg) z rytonawirem (600 mg dwa razy na dobę) spowodowało

13-krotne zwiększenie C_{max} wardenafilu oraz 49-krotne zwiększenie AUC 0-24 wardenafilu. Interakcja

ta wynika z zahamowania wątrobowego metabolizmu wardenafilu przez rytonawir, który jest bardzo

silnym inhibitorem CYP3A4, hamującym także CYP2C9. Rytonawir znamienne wydłużył okres

półtrwania wardenafilu do 25,7 godziny (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie wardenafilu (5 mg) i ketokonazolu (200 mg), silnego inhibitora CYP3A4,

spowodowało 10-krotne zwiększenie AUC wardenafilu oraz 4-krotne zwiększenie C_{max} wardenafilu

(patrz punkt 4.4).

Mimo że nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji, można oczekiwać, że

jednoczesne stosowanie wardenafilu z innymi silnymi inhibitorami CYP 3A4 (takimi jak itrakonazol),

spowoduje zwiększenie stężenia wardenafilu w osoczu krwi, porównywalne do wartości uzyskanych

w badaniach z zastosowaniem ketokonazolu. Należy unikać jednoczesnego podawania wardenafilu

z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak: itrakonazol i ketokonazol (do podawania doustnego)

(patrz punkty 4.3 i 4.4). Jednoczesne stosowanie wardenafilu i itrakonazolu lub ketokonazolu jest

przeciwwskazane u mężczyzn w wieku powyżej 75 lat (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie wardenafilu (5 mg) z erytromycyną (500 mg trzy razy na dobę), inhibitorem

CYP3A4, spowodowało 4-krotne zwiększenie AUC wardenafilu oraz 3-krotne zwiększenie C_{max}

wardenafilu. Chociaż nie przeprowadzono specyficznego badania dotyczącego takiej interakcji,

podobnych wartości AUC i C_{max} wardenafilu można oczekiwać, jeśli jednocześnie stosowana jest

klarytromycyna. W przypadku jednoczesnego podawania wardenafilu z produktami, które

w umiarkowanym stopniu hamują aktywność izoenzymu CYP 3A4, takimi jak: erytromycyna lub

klarytromycyna, może być konieczne dostosowanie dawki wardenafilu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne podawanie wardenafilu (20 mg) i cymetydyny (400 mg dwa razy na dobę) -

niespecyficznego inhibitora cytochromu P-450, nie miało wpływu na AUC i C_{max} wardenafilu

u zdrowych ochotników.

Sok grapefruitowy, słaby inhibitor CYP3A4 w ścianie jelit, może powodować niewielkie zwiększenie

stężenia wardenafilu w osoczu krwi (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie wardenafilu (20 mg) z antagonistą receptora H₂ - ranitydyną (150 mg dwa

razy na dobę), digoksyną, warfaryną, glibenklamidem, alkoholem (średnie maksymalne stężenie

alkoholu we krwi 73 mg/dl) lub z pojedynczymi dawkami leków zobojętniających kwas solny

w żołądku (wodorotlenek magnezu / wodorotlenek glinu) nie miało wpływu na farmakokinetykę

wardenafilu. 52

Mimo że nie przeprowadzono specyficznych badań interakcji dla wszystkich produktów leczniczych,

analiza farmakokinetyki populacyjnej nie wykazała wpływu na farmakokinetykę wardenafilu

następujących produktów leczniczych: kwas acetylosalicylowy, inhibitory konwertazy angiotensyny,

leki b-adrenolityczne, słabe inhibitory CYP3A4, leki moczopędne i produkty lecznicze stosowane w

leczeniu cukrzycy (pochodne sulfonilomocznika i metformina).

Wpływ wardenafilu na inne produkty lecznicze

Nie ma danych dotyczących interakcji pomiędzy wardenafilem a niespecyficznymi inhibitorami

fosfodiesterazy, takimi jak: teofilina i dipirydamol.

Badania in vivo:

Badanie przeprowadzone u 18 zdrowych mężczyzn wykazało, że wardenafil (10 mg) podawany

w różnych odstępach czasu (1 do 24 godz.) przed zażyciem dawki nitrogliceryny (0,4 mg

podjęzykowo) nie nasilał obniżenia ciśnienia tętniczego, wywołanego przez nitroglicerynę.

U zdrowych mężczyzn w średnim wieku wardenafil 20 mg w postaci tabletek powlekanych nasilał

działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi wywołane przez nitroglicerynę (0,4 mg), podaną

podjęzykowo w 1 i 4 godziny po zastosowaniu wardenafilu. Nie zaobserwowano wpływu na ciśnienie

krwi, jeżeli nitroglicerynę podawano 24 godziny po podaniu pojedynczej dawki wardenafilu 20 mg

w postaci tabletek powlekanych. Jednak ze względu na brak danych dotyczących możliwego nasilania

hipotensyjnego działania azotanów przez wardenafil u pacjentów, jednoczesne stosowanie produktu

Levitra, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej oraz azotanów jest przeciwwskazane (patrz punkt

4.3).

Nikorandyl – jest połączeniem aktywatora kanału potasowego i azotanu. Ze względu na zawartość

azotanu może powodować poważne interakcje z wardenafilem.

Ze względu na fakt, że lek blokujący receptory α -adrenergiczne stosowany w monoterapii może

powodować znaczące zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza niedociśnienie ortostatyczne,

oraz omdlenia, przeprowadzono badania interakcji z wardenafilem. W dwóch badaniach interakcji

z udziałem zdrowych ochotników z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi, którym podawano

stopniowo zwiększające się dawki leków blokujących receptory α -adrenergiczne – tamsulozyny lub

terazosyny – jednocześnie z wardenafilem, wykazano, że u znaczącej liczby badanych wystąpiło

niedociśnienie tętnicze (w niektórych przypadkach objawowe). U osób, którym podawano terazosynę

częściej obserwowano wystąpienie niedociśnienia tętniczego, jeżeli wardenafil i terazosynę podawano

jednocześnie w porównaniu z sytuacją, gdy pomiędzy podaniem obu leków zachowano

sześciogodzinny odstęp.

Na podstawie wyników badań interakcji z zastosowaniem wardenafilu przeprowadzonych u pacjentów

z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, z ustalonym leczeniem tamsulozyną, terazosyną lub

alfuzosyną zaobserwowano, że:

- gdy wardenafil (tabletki powlekane) był podawany w dawkach 5 mg, 10 mg lub 20 mg

z ustalonym leczeniem tamsulozyną, nie występowało objawowe obniżenie ciśnienia tętniczego

krwi, jednakże u trzech z 21 osób leczonych tamsulozyną wystąpiło przemijające obniżenie

ciśnienia skurczowego, mierzonego w pozycji stojącej, poniżej 85 mmHg.

· gdy wardenafil (tabletki powlekane) był podawany w dawce 5 mg jednocześnie z terazosyną

w dawce 5 mg lub 10 mg, u jednego z 21 pacjentów wystąpiło objawowe niedociśnienie

ortostatyczne. Nie zaobserwowano wystąpienia niedociśnienia tętniczego, gdy wardenafil

w dawce 5 mg i terazosyna były podawane w odstępie 6 godzin.

· gdy wardenafil (tabletki powlekane) był podawany w dawkach 5 mg lub 10 mg z ustalonym

leczeniem alfuzosyną, w porównaniu z placebo, nie występowało objawowe obniżenie ciśnienia

tętniczego krwi.

Dlatego jednoczesne stosowanie wardenafilu i leków blokujących receptory α -adrenergiczne można

rozpocząć tylko wówczas, gdy pacjent ma ustalone leczenie lekami blokującymi receptory α -

adrenergiczne. U tych pacjentów, którzy mają już ustalone leczenie lekami blokującymi receptory α

α -adrenergiczne, leczenie wardenafilem należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki

początkowej 5 mg. Produkt Levitra można zastosować w dowolnym momencie, niezależnie od

przyjmowania tamsulozyny lub alfuzosyny. W przypadku jednoczesnego stosowania innych leków

blokujących receptory α -adrenergiczne oraz wardenafilu należy zachować odstęp pomiędzy podaniem

obu leków (patrz punkt 4.4).

Produkt Levitra 10 mg w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej nie należy stosować

jako dawki początkowej u pacjentów leczonych lekami blokującymi receptory α -adrenergiczne (patrz

punkt 4.4).

Nie wykazano występowania znaczących interakcji w przypadku jednoczesnego podawania

wardenafilu (20 mg w postaci tabletek powlekanych) z warfaryną (25 mg), która metabolizowana jest

przez CYP2C9, lub digoksyną (0,375 mg). Podawanie wardenafilu (20 mg) nie miało wpływu na

względną biodostępność jednocześnie przyjmowanego glibenklamidu (3,5 mg). W specyficznym

badaniu, przeprowadzonym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie wardenafilu (20 mg)

jednocześnie z wolno uwalniająca się nifedypiną (30 mg lub 60 mg) spowodowało dodatkowe

obniżenie ciśnienia tętniczego (mierzonego w pozycji leżącej): skurczowego o 6 mmHg i

rozkurczowego o 5 mmHg, z czym związane było zwiększenie częstości rytmu serca o 4 uderzenia na

minutę.

Podczas jednoczesnego przyjmowania wardenafilu (20 mg w postaci tabletek powlekanych) i alkoholu

etylowego (średnie maksymalne stężenie we krwi 73 mg/dl), wardenafil nie nasilał wpływu alkoholu

na ciśnienie tętnicze i rytm serca. Także farmakokinetyka wardenafilu nie uległa zmianie.

Wardenafil (10 mg) nie nasilał wydłużenia czasu krwawienia wywołanego zastosowaniem kwasu

acetylosalicylowego w dawce 81 mg podawanej 2 razy na dobę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt Levitra nie jest wskazany do stosowania u kobiet. Nie przeprowadzono badań dotyczących

stosowania wardenafilu u kobiet w ciąży. Brak danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i

obsługiwanie maszyn.

Ponieważ w badaniach klinicznych wardenafilu donoszono o występowaniu zawrotów głowy oraz

zaburzeń widzenia, pacjenci przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn

powinni poznać swoją reakcję na produkt Levitra tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Levitra tabletki

powlekane lub Levitra 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej były zwykle przemijające

i miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Najczęściej zgłaszanym działaniem

niepożądanym, występującym u $\geq 10\%$ pacjentów był ból głowy.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z konwencją MedDRA dotyczącą częstości

występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$),

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie

dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione

zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. 54

Zgłoszono następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja

układów i

narządów

Bardzo

często

($\geq 1/10$)

Często

($\geq 1/100$ do

$< 1/10$)

Niezbyt często

($\geq 1/1000$ do

$< 1/100$)

Rzadko

($\geq 1/10\ 000$ do

$< 1/1000$)

Częstość nieznana

(nie może być

określona na

podstawie dostępnych

danych)

Zakażenia i

zarażenia

pasożytnicze

 Zapalenie

spojówek

Zaburzenia

układu

immunologicznego

 Obrzęk

alergiczny

i obrzęk

naczynioruchowy

Reakcje alergiczne

Zaburzenia

psychiczne

 Zaburzenia snu Niepokój

Zaburzenia

układu

nerwowego

Ból głowy Zawroty głowy Senność

Parestezja i

zaburzenia

czucia

Omdlenie

Napad drgawkowy

Amnezja

Zaburzenia

oka

Nieprawidłowe

widzenie

Przekrwienie

oczu

Nieprawidłowe

rozróżnianie

barw

Ból oka i

dyskomfort oka

Światłowstręt

Zwiększone

ciśnienie

śródgąłkowe

Nasilone łzawienie

Nietętnicza przednia

niedo-krwienna

neuropatia nerwu

wzrokowe-go

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia

ucha i błędnika

Szumy w uszach

Zawroty głowy

z zaburzeniami

równowagi

Nagła utrata słuchu*

Zaburzenia

serca

Kołatanie serca

Tachykardia

Zawał mięśnia

sercowego

Tachyarytmia

komorowa

Dławica piersiowa

Zaburzenia

naczyniowe

Nagłe

zaczerwienienie

Niedociśnienie

tętnicze

Nadciśnienie

tętnicze

Zaburzenia

układu

oddechowego,

klatki

piersiowej i

śródpiersia

Przekrwienie

błony śluzowej

nosa

Duszność

Uczucie

zatkanego nosa

Krwawienie z nosa⁵⁵

Zaburzenia

żołądka i jelit

Niestrawność Refluks

żołądkowoprzełykowy

Zapalenie

żołądka

Ból żołądka i

jelit i ból brzucha

Biegunka

Wymioty

Mdłości

Suchość w jamie

ustnej

Zaburzenia

wątroby i dróg

żółciowych

Zwiększenie

aktywności

aminotransferaz

Zwiększenie

aktywności

gammaglutamyltransferazy

Zaburzenia

skóry i tkanki

podskórnej

Rumień

Wysypka

Nadwrażliwość na

światło

Zaburzenia

mięśniowoszkietowe i

tkanki łącznej

Ból pleców

Zwiększona

aktywność

fosfokinazy

kreatynowej

Ból mięśni

Zwiększona

sztywność i

skurcz mięśni

Zaburzenia

układu

rozdroczego i

piersi

Nasilone erekcje Priapizm

Zaburzenia

ogólne i stany

w miejscu

podania

Złe

samopoczucie

Ból w klatce

piersiowej

*W nielicznych badaniach klinicznych oraz w badaniach prowadzonych po wprowadzeniu do obrotu

inhibitorów PDE5, w tym wardenafilu, donoszono o występowaniu nagłego pogorszenia lub utraty

słuchu.

U pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat), po dawce 20 mg produktu Levitra tabletki powlekane,

częściej niż u młodszych pacjentów (< 65 lat) występują bóle głowy (16,2% do 11,8%) i zawroty

głowy (3,7% do 0,7%). Wykazano, że częstość występowania działań niepożądanych (szczególnie

„zawrotów głowy”) jest nieznacznie większa u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie.

Po wprowadzeniu do obrotu innego produktu leczniczego z tej grupy odnotowano

Zaburzenia naczyniowe:

Ciężkie reakcje sercowo-naczyniowe, w tym udar krwotoczny, nagły zgon sercowy, przemijające

napady niedokrwienne, niestabilna dławica piersiowa i arytmia komorowa były odnotowane po

wprowadzeniu do obrotu jako czasowo związane z innym produktem leczniczym z tej grupy.

4.9 Przedawkowanie

U badanych ochotników wardenafil w pojedynczych dawkach do 80 mg na dobę (tabletki powlekane)

był dobrze tolerowany i nie powodował ciężkich objawów niepożądanych. 56

W przypadku podawania wardenafilu w większych dawkach i częściej niż jest to zalecane (40 mg

tabletki powlekane dwa razy na dobę) zgłaszano przypadki silnego bólu pleców. Nie było to związane

z toksycznym wpływem wardenafilu na mięśnie lub układ nerwowy.

W przypadkach przedawkowania, w razie potrzeby, należy zastosować standardowe leczenie

podtrzymujące. Dializa nerkowa raczej nie zwiększy klirensu, ponieważ wardenafil w znacznym

stopniu wiąże się z białkami osocza i wydalą się z moczem w nieistotnym stopniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji,

kod ATC: G04BE09.

Wardenafil jest stosowany doustnie w celu poprawy erekcji u mężczyzn z zaburzeniami wzwodu.

W warunkach naturalnych, tj. z pobudzeniem seksualnym, wardenafil przywraca prawidłowy wzwód

w wyniku zwiększenia napływu krwi do prącia.

Erekcja prącia jest procesem hemodynamicznym. Podczas pobudzenia seksualnego dochodzi do

uwalniania tlenu azotu. Związek ten aktywuje enzym cyklazę guanylową, co prowadzi do

zwiększenia stężenia cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) w ciałach jamistych. To z kolei

powoduje rozkurcz mięśni gładkich pozwalający na większy napływ krwi do prącia. Stężenie cGMP

zależy od szybkości jego syntezy z udziałem cyklazy guanylowej oraz od szybkości jego rozpadu

przez hydrolizujące cGMP fosfodiesterazy (PDE).

Wardenafil jest silnym i selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy 5 (PDE5), specyficznej wobec

cGMP i mającej największe znaczenie wśród pozostałych fosfodiesteraz w ciałach jamistych.

Wardenafil znacznie nasila działanie endogennego tlenu azotu w ciałach jamistych wskutek

hamowania PDE5. Gdy w wyniku pobudzenia seksualnego dochodzi do uwolnienia tlenu azotu,

hamowanie PDE5 przez wardenafil powoduje zwiększenie stężenia cGMP w ciałach jamistych.

Pobudzenie seksualne jest zatem konieczne do wystąpienia korzystnych efektów leczniczych

wardenafilu.

Badania in vitro wykazały, że wardenafil silniej hamuje PDE5 niż inne znane fosfodiesterazy

(> 15-krotnie silniej niż PDE6, > 130-krotnie silniej niż PDE1, > 300-krotnie silniej niż PDE11

i ponad 1000-krotnie silniej niż PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 i PDE10).

U niektórych mężczyzn uczestniczących w badaniu pletyzmo graficznym prącia (Rigi Scan),

wardenafil (20 mg) powodował erekcję uznaną za wystarczającą do penetracji (60% sztywności

w oznaczeniu Rigi Scan) już po 15 minutach od przyjęcia leku. Całkowita odpowiedź na wardenafil

była istotna statystycznie, w porównaniu z placebo, po 25 minutach od jego zażycia.

Wardenafil powoduje łagodne i przemijające obniżenie ciśnienia tętniczego, które w większości

przypadków nie ma znaczenia klinicznego. Średnie maksymalne obniżenia ciśnienia skurczowego

w pozycji leżącej wynosiły – 6,9 mmHg (dawka 20 mg) i – 4,3 mmHg (dawka 40 mg wardenafilu)

w porównaniu z wynikami uzyskanymi w grupie placebo. Wyniki te są zgodne z działaniem

rozkurczającym naczyń inhibitorów PDE5 i prawdopodobnie wynikają ze zwiększenia stężenia

cGMP w komórkach mięśni gładkich naczyń. Pojedyncze lub wielokrotne, doustne dawki wardenafilu

(do 40 mg) nie powodowały klinicznie istotnych zmian elektrokardiograficznych u zdrowych

mężczyzn ochotników.

W randomizowanym, skrzyżowanym, z podwójnie ślełą próbą, badaniu po podaniu jednorazowym,

z udziałem 59 zdrowych mężczyzn porównywano wpływ wardenafilu (10 mg i 80 mg), sylденаfilu

(50 mg i 400 mg) oraz placebo na odstęp QT. Jako aktywną kontrolę wewnętrzną wykorzystano

moksyfloksacynę (400 mg). Wpływ na odstęp QT mierzono w godzinę po podaniu (średni t_{max} dla 57

wardenafilu). Głównym celem tego badania było wykluczenie wpływu na odstęp QT_c, większego niż

10 milisekund (tj. wykazanie braku wpływu) po jednorazowym podaniu 80 mg wardenafilu doustnie

w porównaniu do placebo. Wpływ oceniano na podstawie zmian w wartościach wyliczonych zgodnie

ze wzorem przeliczeniowym Fridericia ($QTcF = QT / RR^{1/3}$) w 1 godzinę po podaniu w stosunku do

wartości początkowych. Wyniki dla wardenafilu mierzone po upływie 1 godziny od podania wykazały

zwiększenie QTc (Fridericia) o 8 milisekund (90% CI: 6-9) i 10 milisekund (90% CI: 8-11) dla dawek

10 i 80 mg w porównaniu do placebo oraz zwiększenie QTci o 4 milisekundy (90% CI: 3-6) i

6 milisekund (90% CI: 4-7) dla dawek 10 i 80 mg w porównaniu do placebo. Przy wartościach tmax,

tylko średnia zmiana w QTc dla wardenafilu 80 mg przekroczyła ustaloną dla badania granicę (średnio

10 milisekund, 90% CI (8-11)). W przypadku zastosowania indywidualnych wzorów przeliczeniowych żadna z wartości nie przekraczała granicy.

W oddzielnym badaniu, przeprowadzonym po wprowadzeniu produktu do obrotu, czterdziestu

czterem zdrowym ochotnikom podawano pojedyncze dawki 10 mg wardenafilu lub 50 mg syldenafilu

jednocześnie z 400 mg gatyfloksacyny (lek o porównywalnym wpływie na odstęp QT). Zarówno po

zastosowaniu wardenafilu, jak i syldenafilu stwierdzono zwiększenie QTc (Fridericia), o odpowiednio

4 milisekundy (wardenafil) i o 5 milisekund (syldenafil), w porównaniu do któregokolwiek z tych

leków podawanego osobno. Rzeczywisty wpływ tych zmian QT na obraz kliniczny jest nieznany.

Dodatkowe informacje z badań klinicznych z zastosowaniem produktu Levitra 10 mg tabletki

ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Levitra 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w

jamie ustnej zostały wykazane osobno w dwóch badaniach w szerokiej populacji z udziałem 701

randomizowanych pacjentów z zaburzeniami erekcji, leczonymi przez okres do 12 tygodni. Rozdział

pacjentów we wcześniej zdefiniowanych podgrupach wyglądał następująco: pacjenci w podeszłym

wieku (51%), w tym pacjenci z cukrzycą w wywiadzie (29%), dyslipidemią (39%) i nadciśnieniem

tętnicznym (40%).

W danych zebranych podczas ww. dwóch badań klinicznych z zastosowaniem produktu Levitra 10 mg

tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, wyniki w skali IIEF-EF były istotnie wyższe po

stosowaniu produktu Levitra 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej w porównaniu do

placebo.

W wyniku badań klinicznych stwierdzono 71% udanych stosunków seksualnych w porównaniu do

44% w grupie placebo. Wyniki te znalazły swoje potwierdzenie w podgrupach, w podgrupie

pacjentów w podeszłym wieku (65%), w podgrupie pacjentów z cukrzycą w wywiadzie (63%), w

podgrupie pacjentów z dyslipidemią w wywiadzie (66%) oraz w podgrupie pacjentów z nadciśnieniem

(70%) zgłosiło udane stosunki seksualne.

Około 63% wszystkich zgłoszonych stosunków seksualnych przy stosowaniu produktu Levitra 10 mg

tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, było udanych w kontekście utrzymania erekcji, w

porównaniu do około 26% w grupie placebo. W zdefiniowanych podgrupach 57% pacjentów

w podeszłym wieku, 56% pacjentów z cukrzycą w wywiadzie, 59% pacjentów z dyslipidemią w

wywiadzie oraz 60% pacjentów z nadciśnieniem w wywiadzie zgłosiło udane stosunki seksualne po

stosowaniu produktu Levitra 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, w kontekście

utrzymania erekcji.

Dodatkowe informacje z badań klinicznych

W badaniach klinicznych wardenafil podano ponad 17 000 mężczyznom w wieku 18 - 89 lat

z zaburzeniami erekcji, z których wielu miało liczne współistniejące schorzenia. Ponad 2 500

pacjentów było leczonych wardenofilem przez 6 miesięcy lub dłużej. Ponad 9 000 pacjentów z tej

grupy było leczonych przez rok lub dłużej. Badania objęły następujące grupy pacjentów: pacjenci

w podeszłym wieku (22%), pacjenci z nadciśnieniem tętniczym (35%), cukrzycą (29%), chorobą

niedokrwinną serca i innymi chorobami układu krążenia (7%), przewlekłymi chorobami płuc (5%),

hiperlipidemią (22%), depresją (5%), pacjenci po radykalnej prostatektomii (9%). W badaniach tych

następujące grupy pacjentów nie były wystarczająco reprezentowane: pacjenci w podeszłym wieku

(powyżej 75 lat, 2,4%) oraz pacjenci z niektórymi chorobami układu krążenia (patrz punkt 4.3). Nie

przeprowadzono badań klinicznych u pacjentów z chorobami ośrodkowego układu nerwowego

(z wyjątkiem pacjentów z uszkodzonym rdzeniem kręgowym), u pacjentów z ciężkim zaburzeniem 58

czynności nerek lub wątroby, u pacjentów po zabiegach chirurgicznych w obrębie miednicy mniejszej

(z wyjątkiem prostatektomii oszczędzającej unerwienie), urazach miednicy lub radioterapii,

u pacjentów z obniżonym popędem seksualnym lub z anatomicznymi zniekształceniami prącia.

W głównych badaniach klinicznych leczenie wardenafilem (w postaci tabletek powlekanych)

prowadziło do poprawy erekcji w porównaniu z placebo. U niewielkiej liczby pacjentów, którzy

podejmowali stosunek płciowy po upływie 4 do 5 godzin od przyjęcia leku, stosunek udanych

penetracji i utrzymania erekcji był zgodnie większy niż w grupie przyjmującej placebo.

W badaniach przeprowadzonych w szerokiej populacji mężczyzn z zaburzeniami erekcji

z zastosowaniem ustalonych dawek leku w postaci tabletek powlekanych, w ciągu 3 miesięcznej

obserwacji 68% (po dawce 5 mg), 76% (po dawce 10 mg) i 80% (po dawce 20 mg) pacjentów

uzyskiwało skuteczne penetracje (SEP2) w porównaniu z 49% pacjentów w grupie placebo. Zdolność

do utrzymania erekcji (SEP3) w tej zróżnicowanej populacji z zaburzeniami erekcji występowała z

częstością 53% (po dawce 5 mg), 63% (po dawce 10 mg) i 65% (po dawce 20 mg) w porównaniu z

29% w grupie placebo.

W puli danych z głównych badań dotyczących skuteczności proporcje pacjentów uzyskujących

satysfakcjonującą penetrację po przyjęciu wardenafilu kształtowały się następująco:
w psychogennych

zaburzeniach erekcji (77-87%), w zaburzeniach erekcji o podłożu mieszanym (69-83%),

w zaburzeniach erekcji o podłożu organicznym (64-75%), u pacjentów w podeszłym wieku (52-75%),

u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (70-73%), u pacjentów z hiperlipidemią (62-73%),

u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc (74-78%), u pacjentów z depresją (59-69%), u pacjentów

jednocześnie przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe (62-73%).

W badaniach klinicznych u pacjentów z cukrzycą wardenafil w dawkach 10 mg i 20 mg znamienne

w stosunku do placebo poprawiał wyniki w zakresie jakości erekcji, zdolności do uzyskania

i utrzymania erekcji wystarczająco długo, aby odbyć satysfakcjonujący stosunek płciowy, i sztywności

członka. Współczynniki odpowiedzi dotyczące uzyskiwania i utrzymywania erekcji po zakończeniu

3-miesięcznego leczenia wynosiły odpowiednio 61% i 49% (po dawce 10 mg) oraz 64% i 54% (po

dawce 20 mg) w porównaniu z 36% i 23% w grupie placebo.

W badaniach klinicznych u pacjentów po prostatektomii wardenafil w dawkach 10 mg i 20 mg

znamienne w porównaniu z placebo poprawiał wyniki w zakresie jakości erekcji, zdolności do

uzyskania i utrzymania erekcji wystarczająco długo, aby odbyć satysfakcjonujący stosunek płciowy

i sztywności członka. Współczynniki odpowiedzi dotyczące uzyskiwania i utrzymywania erekcji po

zakończeniu 3-miesięcznego leczenia wynosiły odpowiednio 47% i 37% (po dawce 10 mg) oraz 48%

i 34% (po dawce 20 mg) w porównaniu z 22% i 10% w grupie placebo.

W badaniu klinicznym u pacjentów z uszkodzeniem rdzenia kręgowego wardenafil zastosowany

w zmiennych dawkach znamienne w porównaniu z placebo poprawiał wyniki w zakresie jakości

erekcji, zdolności do uzyskania i utrzymania erekcji wystarczająco długo, aby odbyć

satysfakcjonujący stosunek płciowy, i sztywności członka. Liczba pacjentów, u których wartość

wskaźnika w domenie funkcji erekcyjnej IIEF powróciła do normy (>26) wynosiła 53% u pacjentów

stosujących wardenafil w porównaniu z 9% w grupie placebo. Współczynniki odpowiedzi dotyczące

uzyskiwania i utrzymywania erekcji po zakończeniu 3-miesięcznego leczenia wynosiły odpowiednio

76% i 59% u pacjentów stosujących wardenafil w porównaniu z 41% i 22% w grupie placebo oraz

były znamienne klinicznie i statystycznie ($p < 0,001$).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wardenafilu zostały potwierdzone w badaniach

długotrwałych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania biorównoważności wykazały, że produkt Levitra 10 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie

ustnej, nie jest biorównoważny z produktem Levitra 10 mg tabletki powlekane, dlatego też postać

ulegająca rozpadowi w jamie ustnej nie powinna być stosowana, jako równoważna do produktu

Levitra 10 mg tabletki powlekane.. 59

Wchłanianie

W odniesieniu do produktu Levitra tabletki powlekane, wardenafil wchłania się szybko i u niektórych

mężczyzn uzyskuje maksymalne stężenie w osoczu już po 15 minutach po podaniu doustnym.

Jednakże w 90% przypadków maksymalne stężenie leku w osoczu uzyskiwane jest w ciągu 30 do

120 minut (mediana 60 minut) od jego zażycia na czczo. Średnia bezwzględna biodostępność po

podaniu doustnym wynosi 15%. Po podaniu doustnym AUC oraz Cmax wardenafilu zwiększają się

niemal wprost proporcjonalnie do dawki w zalecanym przedziale dawek (5-20 mg).

W przypadku przyjmowania produktu Levitra tabletki powlekane z posiłkiem wysokotłuszczowym

(zawierającym 57% tłuszczu) szybkość wchłaniania leku jest zmniejszona i towarzyszy jej

zwiększenie mediany tmax o 1 godz. oraz zmniejszenie Cmax średnio o 20%, zaś AUC wardenafilu nie

zmienia się. Po posiłku zawierającym 30% tłuszczu, szybkość i stopień wchłaniania wardenafilu (tmax,

Cmax i AUC) nie zmieniają się w porównaniu ze stosowaniem wardenafilu na czczo.

Po przyjęciu produktu Levitra 10 mg w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, bez

konieczności popijania wodą, wardenafil wchłania się szybko. Mediana czasu osiągnięcia Cmax

wynosiła od 45 do 90 minut i była podobna lub charakteryzowała się niewielkim opóźnieniem (rzędu

od 8 do 45 minut) w porównaniu z tabletkami powlekanymi. Średnia wartość AUC dla wardenafilu

zwiększyła się o 21 do 29% (pacjenci w średnim wieku i pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami

erekcji) lub o 44% (młodzi zdrowi pacjenci) w przypadku stosowania 10 mg w postaci tabletek

ulegających rozpadowi w jamie ustnej w porównaniu z tabletkami powlekanymi, w wyniku

miejscowego wchłaniania niewielkiej ilości leku w jamie ustnej. Nie zaobserwowano istotnej różnicy

w średniej wartości C_{max} pomiędzy tabletkami ulegającymi rozpadowi w jamie ustnej a tabletkami

powlekanymi.

U osób przyjmujących produkt Levitra 10 mg w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie

ustnej, z posiłkiem wysokotłuszczowym nie zaobserwowano żadnego wpływu na wartość AUC i t_{max}

wardenafilu, natomiast wartość C_{max} wardenafilu u pacjentów po posiłku zmniejszyła się o 35%.

Powyższe wyniki dowodzą, że produkt Levitra 10 mg w postaci tabletek ulegających rozpadowi w

jamie ustnej może być przyjmowany w trakcie lub bez posiłku.

Jeśli produkt Levitra 10 mg w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej jest popijany

wodą, wartość AUC zmniejsza się do 29%, C_{max} pozostaje bez zmian, a mediana t_{max} ulega skróceniu

do 60 minut w porównaniu z przyjmowaniem leku bez wody. Levitra 10 mg w postaci tabletek

ulegających rozpadowi w jamie ustnej musi być przyjmowany bez płynów.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji wardenafilu w stanie stacjonarnym wynosi 208 l, co wskazuje na jego

przenikanie do tkanek.

Wardenafil oraz jego główny metabolit w krążeniu (M1) w znacznym stopniu wiążą się z białkami

osocza (w około 95% wardenafilu i M1). Zarówno dla wardenafilu, jak i dla jego metabolitu M1,

wiązanie z białkami osocza nie zależy od całkowitych stężeń leku.

Pomiary stężeń wardenafilu w nasieniu zdrowych ochotników 90 minut po przyjęciu leku wykazały,

że do nasienia pacjentów może przeniknąć nie więcej niż 0,00012% podanej dawki.

Metabolizm

Wardenafil w postaci produktu Levitra tabletki powlekane jest metabolizowany głównie w wątrobie

przez enzymy cytochromu P-450 (CYP): izoenzym CYP3A4 przy pewnym udziale izoenzymów

CYP3A5 i CYP2C.

U ludzi jeden z głównych metabolitów w krążeniu (M1) powstaje w wyniku deetylacji wardenafilu.

Metabolit M1 jest dalej metabolizowany, a jego okres półtrwania wynosi około 4 godzin. Część M1 60

w układzie krążenia występuje w postaci glukuronidu. Metabolit M1 wykazuje podobny do

wardenafilu profil selektywności wobec fosfodiesteraz, a jego zdolność do hamowania PDE5 in vitro

odpowiada około 28% zdolności wardenafilu, co oznacza, że M1 ma około 7% udział w całkowitej

skuteczności.

Średni końcowy okres półtrwania wardenafilu u pacjentów przyjmujących produkt Levitra 10 mg w

postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, wynosi od 4 do 6 godzin. Okres półtrwania w

fazie eliminacji metabolitu M1 wynosi od 3 do 5 godzin, podobnie jak w przypadku macierzystego

leku.

Eliminacja

Ogólnoustrojowy klirens wardenafilu wynosi 56 l/godz., czego wynikiem jest końcowy okres

półtrwania wynoszący około 4-5 godzin. Po podaniu doustnym wardenafil jest wydalany w postaci

metabolitów, głównie z kałem (około 91-95% podanej dawki) i w mniejszym stopniu z moczem

(około 2-6% podanej dawki).

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U zdrowych ochotników w podeszłym wieku (65 lat i starszych) wątrobowy klirens wardenafilu był

zmniejszony w porównaniu z wartościami uzyskanymi u zdrowych młodszych ochotników (18 - 45

lat). Przeciętnie u mężczyzn w podeszłym wieku przyjmujących produkt Levitra w postaci tabletek

powlekanych, AUC było większe średnio o 52%, a Cmax było większe o 34% w porównaniu z

wartościami u młodszych mężczyzn (patrz punkt 4.2).

Wartości AUC i Cmax wardenafilu u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat lub więcej) przyjmujących

produkt Levitra 10 mg w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, zwiększyły się

odpowiednio o 31 do 39% oraz 16 do 21% w porównaniu do pacjentów w wieku 45 lat lub mniej.

Wardenafil nie akumuluje się w osoczu krwi u pacjentów w wieku 45 lat i mniej lub 65 lat i więcej lub

też w trakcie podawania produktu Levitra 10 mg w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie

ustnej raz na dobę przez okres dziesięciu dni.

Zaburzenia czynności nerek

U ochotników z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny

30 - 80 ml/min) farmakokinetyka wardenafilu była podobna, jak w grupie kontrolnej z prawidłową

czynnością nerek. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny

<30 ml/minutę) średnie wartości AUC były o 21% większe, a średnie wartości Cmax o 23% mniejsze w

porównaniu z wynikami uzyskanymi u osób bez zaburzeń czynności nerek. Nie wykazano istotnej

statystycznej zależności pomiędzy klirensem kreatyniny a ekspozycją na wardenafil (AUC i Cmax)

(patrz punkt 4.2). Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych wardenafilu u pacjentów

wymagających dializowania (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (A i B w skali

Childa-Pugha) klirens wardenafilu był zmniejszony proporcjonalnie do stopnia zaburzeń czynności

wątroby. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (A w skali Childa-Pugha) średnie

wartości AUC i Cmax zwiększyły się odpowiednio do 17% i 22% w porównaniu z wynikami

otrzymanymi w grupie kontrolnej u osób zdrowych. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami

czynności wątroby (B w skali Childa-Pugha) średnie wartości AUC i Cmax zwiększyły się odpowiednio

do 160% i 133% w porównaniu z wynikami otrzymanymi w grupie kontrolnej osób zdrowych (patrz

punkt 4.2). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Childa-Pugha) nie

przeprowadzono badań farmakokinetycznych wardenafilu (patrz punkt 4.3). 61

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących

bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego

działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają szczególnego zagrożenia

dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Aspartam (E951)

Aromat mięty pieprzowej

Magnezu stearynian

Krospowidon

Mannitol (E421)

Krzemionka koloidalna uwodniona

Sorbitol (E420)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1, 2, 4 lub 8 tabletek w blistrach typu Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

1, 2, 4 lub 8 tabletek w blistrach typu Aluminium/Aluminium w etui na blister w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA

DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/248/013-020 62

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 marca 2003

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 marca 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej

Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>