

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levitra 5 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 5 mg vardenafilum (ve formě hydrochloridu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Oranžové kulaté tablety označené na jedné straně logem BAYER ve tvaru kříže a na druhé straně „5“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba erektilní dysfunkce u dospělých mužů. Erektální dysfunkce je definována jako neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci dostatečnou pro uspokojivý pohlavní styk.

K dosažení účinku přípravku Levitra je nezbytná sexuální stimulace.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### Dospělí muži

Doporučená dávka je 10 mg. Tato dávka se užívá dle potřeby přibližně 25 až 60 minut před sexuální aktivitou. Podle účinnosti a snášenlivosti může být dávka zvýšena na 20 mg nebo snížena na 5 mg. Maximální doporučená dávka je 20 mg. Maximální doporučená frekvence dávkování je 1x denně. Přípravek Levitra může být užíván s jídlem nebo nalačno. Pokud je přípravek užít po tučném jídle, může být nástup účinku oddálen (viz bod 5.2).

##### Zvláštní populace

##### *Starší populace (≥ 65 let)*

U starších jedinců není nutno upravovat dávku. Zvýšení na maximální dávku 20 mg by však mělo být pečlivě zváženo v závislosti na individuální snášenlivosti přípravku (viz body 4.4 a 4.8).

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírným až středně těžkým poškozením jaterní funkce (Child-Pughova klasifikace A-B) by mělo být zváženo podání počáteční dávky 5 mg. Podle účinnosti a snášenlivosti může být dávka postupně zvýšena. Maximální doporučená dávka u pacientů se středně těžkým jaterním poškozením je 10 mg. (viz body 4.3 a 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba žádná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) by mělo být zváženo podání počáteční dávky 5 mg. Podle účinnosti a snášenlivosti může být dávka zvýšena na 10 mg nebo 20 mg.

### Pediatrická populace

Přípravek Levitra není indikován pro jedince mladší 18 let. Neexistuje žádná relevantní indikace k použití přípravku Levitra u dětí.

### Použití u pacientů užívajících další léky

#### *Současné užívání s inhibitory CYP3A4*

Při užívání v kombinaci s inhibitory CYP3A4 jako jsou např. erytromycin nebo klaritromycin by dávka vardenafilu neměla překročit 5 mg (viz bod 4.5).

### Způsob podání

Perorální podání.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, uvedenou v bodě 6.1.

Současné užívání vardenafilu s nitráty nebo s látkami schopnými uvolňovat oxid dusnatý (např. amylnitrit) v jakékoli formě je kontraindikováno (viz body 4.5 a 5.1).

Přípravek Levitra je kontraindikován u pacientů se ztrátou zraku jednoho oka v důsledku neareritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) bez ohledu na to, zda k této příhodě došlo v souvislosti s předchozím užíváním inhibitorů fosfodiesterázy 5 (PDE5) či nikoliv (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky k léčbě erektilní dysfunkce by obecně neměly být užívány muži, pro které není sexuální aktivita vhodná (např. pacienti s těžkým kardiovaskulárním onemocněním jako je nestabilní angina pectoris nebo těžké srdeční selhání [III. nebo IV. stupně dle NYHA klasifikace]).

U následujících skupin pacientů nebyla bezpečnost vardenafilu hodnocena, a proto je u nich jeho použití kontraindikováno až do doby, než budou k dispozici další informace:

- těžké jaterní poškození (Child-Pughova klasifikace C),
- selhání ledvin v terminální fázi, vyžadující hemodialýzu,
- hypotenze (krevní tlak <90/50 mmHg),
- cévní mozková příhoda nebo infarkt myokardu v nedávné době (v posledních 6 měsících),
- nestabilní angina pectoris a hereditární degenerativní poškození sítnice jako např. retinitis pigmentosa v anamnéze.

Současné užívání vardenafilu se silnými inhibitory CYP3A4 ketokonazolem a itraconazolem (v perorální formě) je kontraindikováno u mužů starších 75 let.

Současné užívání vardenafilu s inhibitory HIV proteáz jako jsou ritonavir a indinavir je kontraindikováno vzhledem k tomu, že se jedná o silné inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Před rozhodnutím o farmakologické léčbě je třeba odebrat anamnézu a provést fyzikální vyšetření pacienta k určení diagnózy erektilní dysfunkce a ke stanovení její možné příčiny.

Před zahájením jakékoli léčby erektilní dysfunkce by měl lékař zhodnotit kardiovaskulární stav pacienta, neboť sexuální aktivita může být spojena s určitým stupněm kardiovaskulárního rizika (viz bod 4.3). Vardenafil má vazodilatační účinky vedoucí k mírnému a přechodnému snížení krevního tlaku (viz bod 5.1). Pacienti s obstrukcí výtokové části levé komory, např. s aortální stenózou nebo idiopatickou hypertrofickou subaortální stenózou, mohou být citliví na účinek vazodilatací včetně inhibitorů fosfodiesterázy typu 5.

Léčivé přípravky určené k léčbě erektilní dysfunkce by měly být používány s opatrností u pacientů s anatomickou deformací penisu (jako je angulace, kavernózní fibróza nebo Peyronieho choroba) nebo u pacientů s onemocněními, která mohou predisponovat k priapismu (např. pacienti se srpkovitou anémií, mnohočetným myelomem nebo leukémií).

Bezpečnost a účinnost kombinací přípravku Levitra potahované tablety s přípravkem Levitra tablety dispergovatelné v ústech nebo dalšími způsoby léčby erektilní dysfunkce nebyly hodnoceny. Použití takovéto kombinace se proto nedoporučuje.

U starších pacientů ( $\geq 65$  let) může být snášenlivost maximální dávky 20 mg snížena (viz body 4.2 a 4.8).

#### *Současné užívání alfablokátorů*

Současné užívání alfablokátorů a vardenafilu může vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzi, neboť obě látky patří mezi vazodilatancia. Současná léčba vardenafilem by měla být zahájena pouze v případě, že je pacient na léčbě alfablokátory stabilizován. U pacientů, kteří jsou stabilizováni na léčbě alfablokátory, by měla být léčba vardenafilem zahájena nejnižší doporučenou počáteční dávkou 5 mg potahovaných tablet. S tamsulosinem nebo s alfuzosinem může být vardenafil podáván kdykoli. Při podávání s ostatními alfablokátory se doporučuje časový odstup v užití léčiv, pokud je vardenafil předepisován současně (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají optimální dávku vardenafilu, by měla být zahájena léčba alfablokátorem v nejnižší dávce. Postupné zvyšování dávky alfablokátoru může být u pacientů užívajících vardenafil spojeno s dalším snížením krevního tlaku.

#### *Současné užívání s inhibitory CYP3A4*

Současné užívání vardenafilu se silnými inhibitory CYP3A4 (jako jsou itrakonazol a ketokonazol (v perorální formě)) vede k výraznému zvýšení plazmatických koncentrací vardenafilu, a proto je vhodné se této kombinaci vyhnout (viz body 4.5 a 4.3).

Úprava dávkování vardenafilu může být nezbytná při současném užívání se středně silnými inhibitory CYP3A4 jako jsou např. erytromycin nebo klaritromycin (viz body 4.5 a 4.2).

Zvýšení plazmatických hladin vardenafilu lze očekávat při současném požití grapefruitu nebo grapefruitové šťávy. Této kombinaci je vhodné se vyhnout (viz bod 4.5).

#### *Vliv na QTc interval*

Jednorázová perorální dávka 10 mg a 80 mg vardenafilu vedla k prodloužení intervalu QTc v průměru o 8 msec, respektive o 10 msec. Při podání jednorázové dávky 10 mg vardenafilu současně se 400 mg gatifloxacinu, což je léčivá látka se srovnatelným účinkem na QT, došlo k dalšímu prodloužení intervalu QTc o 4 msec ve srovnání s podáním této léčivé látky samostatně. Klinický význam těchto změn intervalu QT není znám (viz bod 5.1).

Klinický význam tohoto nálezu není znám a nelze jej zevšeobecňovat na všechny pacienty za všech okolností, neboť účinek bude záviset na aktuálních individuálních rizikových faktorech a vnímavosti každého pacienta. U pacientů s významnými rizikovými faktory, jako jsou např. hypokalémie, vrozené prodloužení intervalu QT, současné podávání antiarytmik třídy 1A (např. chinidin, prokainamid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol) je lépe se vyvarovat podávání léčiv, která mohou prodlužovat QTc interval, včetně vardenafilu.

#### *Vliv na zrak*

V souvislosti s užíváním přípravku Levitra a dalších inhibitorů PDE5 byly hlášeny poruchy zraku a případy nearterické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION). Pacient má být informován, že v případě vzniku náhlé poruchy zraku musí přestat užívat přípravek Levitra a musí se ihned poradit s lékařem (viz bod 4.3).

#### *Vliv na krvácení*

*In vitro* studie s lidskými trombocyty prokázaly, že vardenafil nemá sám o sobě antiagregační účinek, avšak při vysokých (supraterapeutických) koncentracích zvyšuje antiagregační účinek nitroprusidu

sodného (látku schopná uvolňovat oxid dusnatý). U lidí neměl vardenafil samotný ani v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou žádný vliv na dobu krvácivosti (viz bod 4.5). K dispozici nejsou žádné informace o bezpečnosti podání vardenafilu pacientům s poruchami krvácivosti ani pacientům s aktivní vředovou chorobou. Těmto pacientům by měl být proto vardenafil podáván pouze po pečlivém zvážení poměru rizika k prospěchu léčby.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

##### Účinky jiných léčiv na vardenafil

###### *In vitro studie*

Vardenafil je metabolizován v játrech zejména izoformou 3A4 cytochromu P450 (CYP) a v menší míře izoformami CYP3A5 a CYP2C. Inhibitory těchto izoenzymů mohou tedy snižovat clearance vardenafilu.

###### *In vivo studie*

Současné podávání inhibitoru HIV proteáz indinaviru (800 mg 3x denně), silného inhibitoru CYP3A4, s vardenafilem (10 mg potahované tablety) vedlo k 16násobnému zvýšení AUC vardenafilu a 7násobnému zvýšení  $C_{max}$  vardenafilu. Za 24 hodin klesly plazmatické hladiny vardenafilu přibližně na 4 % maximálních plazmatických hladin ( $C_{max}$ ).

Současné podávání vardenafilu s ritonavirem (600 mg 2x denně) vedlo k 13násobnému zvýšení  $C_{max}$  vardenafilu a 49násobnému zvýšení AUC<sub>0-24</sub> vardenafilu, jestliže byl vardenafil podáván v dávce 5 mg. K této interakci dochází v důsledku blokády jaterního metabolismu přípravku vardenafil ritonavirem, vysoce účinným CYP3A4 inhibitorem, který inhibuje také CYP2C9. Ritonavir významně prodlužuje poločas přípravku vardenafil na 25,7 hodin (viz bod 4.3).

Při současném podávání ketokonazolu (200 mg), silného inhibitoru CYP3A4, s vardenafilem (5 mg), došlo k 10násobnému zvýšení AUC vardenafilu a 4násobnému zvýšení  $C_{max}$  vardenafilu (viz bod 4.4).

Ačkoli specifické interakční studie nebyly prováděny, lze předpokládat, že při současném podávání dalších silných inhibitorů CYP3A4 (jako je itraconazol) budou plazmatické hladiny vardenafilu srovnatelné s hladinami dosaženými při podávání ketokonazolu. Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 jako jsou itraconazol a ketokonazol (k perorálnímu podání) je vhodné se vyvarovat (viz body 4.3 a 4.4). U mužů starších 75 let je současné podávání vardenafilu s itraconazolem nebo ketokonazolem kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné podávání inhibitoru CYP3A4 erytromycinu (500 mg 3x denně) s vardenafilem (5 mg) vedlo ke 4násobnému zvýšení AUC vardenafilu a 3násobnému zvýšení jeho  $C_{max}$ . Ačkoli specifické interakční studie nebyly provedeny, lze předpokládat, že současné podávání s klaritromycinem bude mít na AUC a  $C_{max}$  vardenafilu podobné účinky. Při současném užívání se středně silnými inhibitory CYP3A4 jako jsou erytromycin a klaritromycin může být nezbytná úprava dávky vardenafilu (viz body 4.2 a 4.4). U zdravých dobrovolníků nemělo podávání nespecifického inhibitoru cytochromu P450 cimetidinu (400mg 2x denně) zároveň s vardenafilem (20 mg) žádný vliv na AUC a  $C_{max}$  vardenafilu.

Grapefruitová šťáva, slabý inhibitor metabolismu prostřednictvím CYP3A4 ve střevní stěně, může způsobit mírné zvýšení plazmatických hladin vardenafilu (viz bod 4.4).

Farmakokinetika vardenafilu (20 mg) nebyla ovlivněna současným podáváním antagonisty H2-receptorů ranitidinu (150 mg 2x denně), digoxinu, warfarinu, glibenklamidu, požitím alkoholu (průměrná maximální hladina alkoholu v krvi 73 mg/dl) ani podáním jednorázové dávky antacida (hydroxid hořečnatý/hydroxid hlinitý).

Ačkoli nebyly prováděny specifické interakční studie se všemi léčivými, populační farmakokinetická analýza neprokázala žádný účinek na farmakokinetiku vardenafilu při současném užívání

následujících léčiv: kyselina acetylsalicylová, ACE-inhibitory, beta-blokátory, slabé inhibitory CYP3A4, diuretika a antidiabetika (deriváty sulfonylurey a metformin).

#### Účinky vardenafilu na jiná léčiva

Neexistují žádné údaje o interakcích vardenafilu s nespecifickými inhibitory fosfodiesterázy jako jsou např. teofylin nebo dipyridamol.

#### *In vivo studie*

Ve studii s 18 zdravými dobrovolníky nebylo pozorováno prohloubení hypotenzního účinku sublinguálního nitroglycerinu (0,4 mg) při podání vardenafilu (10 mg) v různém časovém intervalu (1 hodina až 24 hodin) před užitím dávky nitroglycerinu. U zdravých jedinců středního věku prohlubuje vardenafil v dávce 20 mg hypotenzní účinek sublinguálního nitroglycerinu (0,4 mg) podaného 1 a 4 hodiny po užití vardenafilu. Žádný účinek na krevní tlak nebyl pozorován při užití nitroglycerinu 24 hodin po podání jednotlivé dávky 20 mg vardenafilu. Neexistují však informace o možném prohloubení hypotenzního účinku nitrátů působením vardenafilu u nemocných, a proto je současné užívání těchto léčiv kontraindikováno (viz bod 4.3).

Nikorandil je sloučenina složená z otvírače kaliového kanálu a nitrátu. V důsledku přítomnosti nitrátové komponenty může docházet k závažným interakcím s vardenafilem.

Vzhledem k tomu, že monoterapie alfablokátory může způsobit výrazné snížení krevního tlaku, zejména posturální hypotenzi a synkopu, byly provedeny interakční studie s vardenafilem. Ve dvou interakčních studiích se zdravými normotenzními dobrovolníky byla po rychlé titraci alfablokátorů tamsulosinu a terazosinu na vysoké dávky při současném podání s vardenafilem zaznamenána hypotenze (v některých případech symptomatická) u signifikantního počtu subjektů. U jedinců léčených terazosinem byla hypotenze pozorována častěji, když byl vardenafil podáván současně s terazosinem, než když byl mezi podáním léčiv časový interval 6 hodin.

Na základě výsledků interakčních studií prováděných s vardenafilem u pacientů s benigní hyperplazií prostaty (BPH) při stabilizované léčbě tamsulosinem, terazosinem nebo alfuzosinem bylo zjištěno:

- Když byl vardenafil (potahované tablety) podáván v dávkách 5, 10 nebo 20 mg při již zavedené stabilizované léčbě tamsulosinem, nedošlo k symptomatickému snížení krevního tlaku, u 3 z 21 léčených jedinců však bylo zaznamenáno přechodné snížení systolického krevního tlaku ve stoje na méně než 85 mmHg.
- Když byl vardenafil v dávce 5 mg (potahované tablety) podáván současně s terazosinem v dávkách 5 mg nebo 10 mg, byla u jednoho z 21 pacientů zaznamenána symptomatická posturální hypotenze. Hypotenze nebyla pozorována, jestliže byl mezi podáním vardenafilu v dávce 5 mg a podáním terazosinu dodržen interval 6 hodin.
- Když byl vardenafil (potahované tablety) podáván v dávkách 5 nebo 10 mg při stabilizované léčbě alfuzosinem, nedošlo při porovnání s placebem, k žádnému symptomatickému snížení krevního tlaku.

Současná léčba by tedy měla být zahájena pouze tehdy, když je pacient stabilizován na léčbě alfablokátory. U pacientů, kteří jsou stabilizováni na léčbě alfablokátory, by měla být léčba vardenafilem zahájena nejnižší doporučenou počáteční dávkou 5 mg. S tamsulosinem a alfuzosinem může být Levitra podávána kdykoli. Při podávání s ostatními alfablokátory se doporučuje časový odstup v užití léčiv, pokud je vardenafil předepisován současně (viz bod 4.4).

Žádné významné interakce nebyly prokázány při současném podání warfarinu (25 mg), který je metabolizován prostřednictvím CYP2C9 nebo digoxinu (0,375 mg) s vardenafilem (20 mg potahované tablety). Relativní biologická dostupnost glibenklamidu (3,5 mg) nebyla současným užitím vardenafilu (20 mg) ovlivněna. Ve specifické studii, ve které byl pacientům s hypertenzí podáván vardenafil (20 mg) zároveň s nifedipinem v lékové formě s prodlouženým uvolňováním (30 mg nebo 60 mg), došlo u pacientů k přídatnému snížení systolického krevního tlaku o 6 mmHg a diastolického

krvního tlaku o 5 mmHg při měření krevního tlaku v poloze vleže na zádech a ke zvýšení tepové frekvence o 4 tepy za minutu.

Při užití vardenafilu (20 mg potahované tablety) s alkoholem (průměrná maximální hladina alkoholu v krvi 73 mg/dl) neprohluboval vardenafil účinek alkoholu na krevní tlak a tepovou frekvenci a farmakokinetika vardenafilu nebyla ovlivněna.

Vardenafil (10 mg) nepotencoval prodloužení doby krvácivosti vyvolané kyselinou acetylsalicylovou (2x 81 mg).

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Levitra není určen k podávání ženám. Neexistují žádné studie hodnotící použití vardenafilu u těhotných žen. Údaje týkající se fertility nejsou k dispozici.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

V průběhu klinických studií s vardenafilem byly hlášeny závratě a poruchy vidění, a proto by pacienti měli znát svou reakci na přípravek Levitra dříve, než budou řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky objevující se v klinických studiích s přípravkem Levitra potahované tablety nebo přípravkem Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech byly obvykle přechodné a mírného až středně závažného charakteru. Nejčastějším nežádoucím účinkem v souvislosti s léčivem objevujícím se u  $\geq 10\%$  pacientů byla bolest hlavy.

Nežádoucí účinky se uvádějí na základě vyjadřování frekvence podle MedDRA: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Hlášeny byly následující nežádoucí účinky:

| Tělesný systém             | Velmi časté ( $\geq 1/10$ ) | Časté ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ) | Méně časté ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ) | Vzácné ( $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$ ) | Není známo (z dostupných údajů nelze určit) |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--|--|---|
| Infekce a infestace        |                             |                                   |  | Konjunktivitida                          |   |
| Poruchy imunitního systému |                             |                                   | Alergický edém a angioedém               | Alergická reakce                         |   |
| Psychiatrické poruchy      |                             |                                   | Poruchy spánku                           | Úzkost                                   |   |
| Poruchy nervového systému  | Bolest hlavy                | Závratě                           | Somnolence<br>Parestézie a dysestezie    | Synkopy<br>Záchvaty<br>Amnézie           |   |

| <b>Tělesný systém</b>                               | <b>Velmi časté</b><br>(≥1/10) | <b>Časté</b><br>(≥1/100 a <1/10) | <b>Méně časté</b><br>(≥1/1000 a <1/100)   | <b>Vzácné</b><br>(≥1/10 000 a <1/1000)                            | <b>Není známo</b> (z dostupných údajů nelze určit)                          |
|---|-------------------------------|----------------------------------|---|---|---|
| Poruchy oka   |                               |                                  | Poruchy zraku<br>Oční hyperemie<br>Oční distorze barev<br>Bolest v oku a diskomfort očí<br>Fotofobie                              | Zvýšení nitroočního tlaku<br>Zvýšené slzení                       | Nearteritická přední ischemická neuropatie optického nervu<br>Poruchy zraku |
| Poruchy ucha a labyrintu                            |                               |                                  | Tinitus<br>Vertigo  |   | Náhlá hluchota  |
| Srdeční poruchy                                     |                               |                                  | Palpitace<br>Tachykardie  | Infarkt myokardu<br>Ventrikulární tachyarytmie<br>Angina pectoris |   |
| Cévní poruchy                                       |                               | Návaly                           |   | Hypertenze<br>Hypotenze   |   |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy          |                               | Nosní kongesce                   | Dušnost<br>Kongesce sinu  | Epistaxe  |   |
| Gastrointestinální poruchy                          |                               | Dyspepsie                        | Refluxní choroba jícnu<br>Gastritida<br>Gastrointestinální a abdominální bolest<br>Průjem<br>Zvracení<br>Nauzea<br>Sucho v ústech |   |   |
| Poruchy jater a žlučových cest                      |                               |                                  | Zvýšení hladin transamináz  | Zvýšení hladiny gama-glutamyltransferázy                          |   |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                        |                               |                                  | Erytém<br>Vyrážka   | Fotosenzitivní reakce   |   |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň |                               |                                  | Bolest zad<br>Zvýšení kreatinfosfokinázy<br>Myalgie<br>Zvýšená svalová ztuhlost a svalové křeče                                   |   |   |
| Poruchy ledvin a močových cest                      |                               |                                  |   |   | Hematurie   |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                |                               |                                  | Zvýšená erekce  | Priapismus  | Penilní hemorhagie<br>Hemosperma  |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace           |                               |                                  | Pocit nevolnosti  | Bolest na hrudi   |   |

Penilní hemorhagie, hemosperma a hematurie byly hlášeny v klinických studiích a ze spontánních poregistračních údajů při použití inhibitorů PDE5, včetně vardenafilu.

Při užívání dávky 20 mg přípravku Levitra potahované tablety byla u starších pacientů (≥ 65 let) zaznamenána vyšší frekvence bolestí hlavy (16,2 % oproti 11,8 %) a závratí (3,7 % oproti 0,7 %) ve



srovnání s mladšími pacienty (<65 let). Obecně lze říci, že výskyt nežádoucích účinků (zejména „závratí“) byl mírně vyšší u pacientů s hypertenzí v anamnéze.

#### Postmarketingová hlášení dalších léčivých přípravků této skupiny

##### *Cévní poruchy*

V postmarketingovém sledování jiného přípravku této skupiny byly v časové souvislosti s podáním hlášeny závažné kardiovaskulární reakce zahrnující cerebrovaskulární krvácení, náhlou srdeční smrt, tranzitorní ischemickou ataku, nestabilní anginu pectoris a komorovou arytmií.

##### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v dodatku V.**

## **4.9 Předávkování**

Ve studiích s užitím jednorázové dávky zdravými dobrovolníky byly tolerovány dávky až do výše 80 mg vardenafilu (potahované tablety) za den, aniž by byly zaznamenány závažné nežádoucí účinky.

Při užívání vardenafilu ve vyšších dávkách a častěji než bylo doporučeno (40 mg potahované tablety 2x denně) byly hlášeny silné bolesti zad. Tento nežádoucí účinek nebyl spojen se svalovou nebo neurologickou toxicitou.

V případě předávkování je třeba podle potřeby provést standardní podpůrná opatření. Nelze předpokládat, že by hemodialýza urychlila clearance vardenafilu, neboť se vardenafil váže ve vysoké míře na plazmatické bílkoviny a není významně vylučován močí.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, léčiva používaná k léčbě erektilní dysfunkce, ATC kód: G04B E09

Vardenafil je perorální léčivo určené ke zlepšení erektilní funkce u mužů s erektilní dysfunkcí. Za přirozených podmínek, tj. při sexuální stimulaci, obnovuje poškozenou erektilní funkci zvýšením přítoku krve do penisu.

Erekcce penisu představuje hemodynamický proces. Při sexuální stimulaci dochází k uvolnění oxidu dusnatého. Oxid dusnatý aktivuje enzym guanylátcyklázu, což vede ke zvýšeným hladinám cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP) v kavernózních tělesech. Výsledkem je relaxace hladkého svalstva kavernózních těles, umožňující zvýšený přítok krve do penisu. Hladina cGMP je regulována rychlostí jeho syntézy cestou guanylátcyklázy a rychlostí jeho degradace cestou cGMP hydrolyzujících fosfodiesteráz (PDE).

Vardenafil je velmi účinný a selektivní inhibitor cGMP specifické fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), nejvíce zastoupené PDE v lidských kavernózních tělesech. Vardenafil významně zvyšuje účinek endogenního oxidu dusnatého v kavernózních tělesech inhibicí PDE5. Po uvolnění oxidu dusnatého v důsledku sexuální stimulace vede vardenafilem vyvolaná inhibice PDE5 ke zvýšení hladin cGMP v kavernózních tělesech. Sexuální stimulace je tedy pro příznivý terapeutický účinek vardenafilu nezbytná.

Studie *in vitro* prokázaly, že vardenafil má silnější účinek na PDE5 než na další známé fosfodiesterázy (>15x vyšší než na PDE6, >130x vyšší než na PDE1, >300x vyšší než na PDE11 a >1000x vyšší než na PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 a PDE10).

Ve studii, která použila k hodnocení penilní pletyzmografii (RigiScan), vedlo podání vardenafilu v dávce 20 mg u některých pacientů k erekci dostatečné pro penetraci (60% rigidita při RigiScanu) již 15 minut po užití dávky. Celková odpověď na vardenafil dosáhla u těchto pacientů signifikantní významnosti ve srovnání s placebem 25 minut po užití.

Vardenafil působí mírné a přechodné snížení krevního tlaku, které ve většině případů nemá klinické účinky. Ve srovnání s placebem došlo k průměrnému maximálnímu snížení krevního tlaku měřenému vleže na zádech o 6,9 mmHg po dávce 20 mg vardenafilu a o 4,3 mmHg po dávce 40 mg vardenafilu. Tento účinek je v souladu s vazodilatačním účinkem inhibitorů PDE5 a vzniká pravděpodobně v důsledku zvýšení hladin cGMP v buňkách hladké svaloviny cév. Jednorázové ani opakované perorální dávky vardenafilu až do výše 40 mg nevyvolávaly u zdravých dobrovolníků žádné klinicky významné změny na EKG.

Ve dvojitě zaslepené, zkřížené, randomizované studii s podáním jednotlivé dávky provedené u 59 zdravých mužů byl porovnáván vliv vardenafilu (10 mg a 80 mg), sildenafilu (50 mg a 400 mg) a placebo na QT interval. Moxifloxacin (400 mg) byl použit jako aktivní vnitřní kontrola. Vliv na QT interval byl měřen jednu hodinu po podání dávky (průměrná hodnota  $t_{max}$  vardenafilu). Hlavním cílem studie bylo vyloučení prodloužení intervalu QT o více než 10 msec (tj. prokázat chybění účinku) po podání jednotlivé 80 mg perorální dávky vardenafilu ve srovnání s placebem, měřeno pomocí změny v korekčním vzorci dle Fridericii ( $QTcF = QT/RR^{1/3}$ ) od bazální hodnoty k hodnotě měřené 1 hodinu po podání dávky. Výsledky po podání vardenafilu prokázaly prodloužení QTc (Fridericia) o 8 msec (90% CI: 6-9) a o 10 msec (90% CI: 8-11) při podání dávek 10 mg a 80 mg ve srovnání s placebem a prodloužení QTci o 4 msec (90% CI: 3-6) a o 6 msec (90% CI: 4-7) při podání dávek 10 mg a 80 mg ve srovnání s placebem, měřeno jednu hodinu po podání dávky. V době  $t_{max}$  byla pouze průměrná hodnota změny QTcF vardenafilu v dávce 80 mg mimo limit stanovený pro studii (průměr 10 msec, 90% CI: 8-11). Při použití individuálního korekčního vzorce nebyla žádná hodnota mimo limit.

V samostatné postmarketinkové studii, které se účastnilo 44 zdravých dobrovolníků, byly podávány jednorázové dávky 10 mg vardenafilu nebo 50 mg sildenafilu současně s 400 mg gatifloxacinu, což je léčivo se srovnatelným účinkem na QT. Podání vardenafilu i sildenafilu vedlo k prodloužení intervalu QTc (dle Fridericii), a to o 4 msec při podání vardenafilu a o 5 msec při podání sildenafilu ve srovnání s podáním těchto léčiv samostatně. Skutečný klinický význam těchto změn intervalu QT není znám.

#### Další informace o klinických studiích s vardenafilem 10 mg tablety dispergovatelné v ústech

Účinnost a bezpečnost vardenafilu 10 mg tablety dispergovatelné v ústech byly separátně demonstrovány na širokém spektru populace v rámci dvou studií, kterých se účastnilo 701 randomizovaných pacientů s erektilní dysfunkcí, kteří byli léčeni po dobu až 12 týdnů. Pacienti byli rozděleni do předdefinovaných skupin, skupiny byly tvořeny staršími pacienty (51 %), pacienti s diabetes mellitus v anamnéze (29 %), pacienti s dyslipidemií (39 %) a hypertenzí (40 %).

Ze společných dat získaných ze dvou studií s vardenafilem 10 mg tablety dispergovatelné v ústech, bylo skóre IIEF-EF významně vyšší pro vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech v porovnání s placebem.

V 71 % případů ze všech pokusů o sexuální styk, které byly zaznamenány v rámci klinických studií, došlo k úspěšné penetraci, oproti 44 % ve skupině s placebem. Tyto výsledky se také odrážely v jednotlivých podskupinách, kde ze všech zaznamenaných pokusů o sexuální styk došlo k úspěšné penetraci u 65 % starších pacientů, 63 % pacientů s diabetes mellitus v anamnéze, 66 % pacientů s dyslipidemií v anamnéze a 70 % pacientů s hypertenzí.

U pacientů, kteří užívali vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech, bylo přibližně 63 % všech zaznamenaných pokusů o sexuální styk úspěšných, pokud jde o udržení erekce, v porovnání s placebo skupinou, kde bylo úspěšných pouze 26 % ze všech pokusů o sexuální styk. V předdefinovaných skupinách bylo po užití vardenafilu 10 mg tablety dispergovatelné v ústech 57 % (u starších pacientů), 56 % (u pacientů s diabetes mellitus v anamnéze), 59 % (u pacientů s dyslipidemií v anamnéze) a 60 % (u pacientů s hypertenzí v anamnéze) ze všech pokusů o sexuální styk úspěšných, pokud jde o udržení erekce.

#### Další informace o klinických studiích

V klinických studiích byl vardenafil podáván více než 17 000 mužům s erektilní dysfunkcí (ED) ve věku 18 - 89 let, mnozí z nich trpěli četnými dalšími chorobami. Více než 2 500 pacientů bylo léčeno přípravkem vardenafil 6 měsíců nebo déle. Více než 900 z těchto pacientů bylo léčeno 1 rok nebo déle.

Zastoupeny byly následující skupiny pacientů: starší nemocní (22 %), pacienti s hypertenzí (35 %), nemocní s diabetes mellitus (29 %), pacienti s ischemickou chorobou srdeční a dalšími kardiovaskulárními chorobami (7 %), pacienti s chronickým plicním onemocněním (5 %), s hyperlipidemií (22 %), depresí (5 %) a nemocní po radikální prostatektomii (9 %). Následující skupiny pacientů nebyly v klinických studiích dostatečně zastoupeny: staří pacienti (>75 let, 2,4 %) a pacienti s určitými kardiovaskulárními chorobami (viz bod 4.3). Žádné klinické studie nebyly prováděny u pacientů s onemocněním CNS (kromě poranění míchy), u pacientů s těžkým renálním nebo hepatálním poškozením, u nemocných po operaci pánve (s výjimkou nervy šetřící prostatektomie) nebo po poranění pánve nebo po pánevní radioterapii a u nemocných se sníženou sexuální touhou nebo u pacientů s anatomickou deformací penisu.

Ve všech pilotních studiích vedla léčba vardenafilem (potahované tablety) ke zlepšení erektilní funkce ve srovnání s placebem. U malého počtu pacientů, kteří se pokusili o pohlavní styk ještě po čtyřech až pěti hodinách po užití dávky, byla incidence úspěšné penetrace a udržení erekce významně vyšší než u placeba.

Ve studiích s fixní dávkou (potahované tablety), které trvaly déle než 3 měsíce, byla v široké populaci pacientů s erektilní dysfunkcí zaznamenána úspěšná penetrace (SEP 2) u 68 % pacientů po dávce 5 mg, u 76 % pacientů po dávce 10 mg a u 80 % pacientů po dávce 20 mg ve srovnání se 49 % pacientů užívajícími placebo. Schopnost udržet erekci (SEP 3) v této široké populaci pacientů s ED činila 53 % po dávce 5 mg, 63 % po dávce 10 mg a 65 % po dávce 20 mg ve srovnání s 29 % pacientů, kteří užívali placebo.

Údaje získané ze všech velkých klinických studií zaměřených na účinnost uvádějí následující procento pacientů, kteří dosáhli po užití vardenafilu úspěšné penetrace: psychogenní erektilní dysfunkce (77-87 %), smíšená erektilní dysfunkce (69-83 %), organická erektilní dysfunkce (64-75 %), starší pacienti (52-75 %), ischemická choroba srdeční (70-73 %), hyperlipidémie (62-73 %), chronické plicní onemocnění (74-78 %), deprese (59-69 %) a pacienti současně léčení antihypertenzivy (62-73 %).

Ve studii u nemocných s diabetes mellitus zlepšil vardenafil v dávkách 10 mg a 20 mg významně skóre erektilní funkce, schopnost dosažení erekce a její udržení po dobu dostatečně dlouhou k umožnění uspokojivého pohlavního styku a penilní rigiditu ve srovnání s placebem. Četnost odpovědi hodnocené jako schopnost dosáhnout a udržet erekci byla u pacientů, kteří dokončili 3měsíční léčbu, 61 % a 49 % po užívání dávky 10 mg vardenafilu, 64 % a 54 % po užívání dávky 20 mg vardenafilu ve srovnání s 36 % a 23 % pacientů užívajícími placebo.

V klinických studiích u nemocných po prostatektomii zlepšil vardenafil v dávkách 10 mg a 20 mg významně skóre erektilní funkce, schopnost dosažení erekce a její udržení po dobu dostatečně dlouhou k umožnění uspokojivého pohlavního styku a penilní rigiditu ve srovnání s placebem. Četnost odpovědi hodnocené jako schopnost dosáhnout a udržet erekci činila u pacientů, kteří

dokončili 3měsíční léčbu, 47 % a 37 % po užívání dávky 10 mg vardenafilu, 48 % a 34 % po užívání dávky 20 mg vardenafilu ve srovnání s 22 % a 10 % pacientů užívajícími placebo.

V klinické studii u pacientů s poraněním míchy za použití flexibilního dávkování zlepšil vardenafil signifikantně skóre erektilní funkce, schopnost dosažení erekce a její udržení po dobu dostatečně dlouhou k umožnění uspokojivého pohlavního styku a penilní rigiditu ve srovnání s placebem. Počet pacientů, u kterých došlo k návratu k normálnímu IIEF skóre ( $> 26$ ), byl u pacientů užívajících vardenafil 53 % ve srovnání s 9 % pacientů užívajícími placebo. Četnost odpovědi hodnocené jako schopnost dosáhnout a udržet erekci byla u pacientů, kteří dokončili 3měsíční léčbu, 76 % a 59 % u pacientů užívajících vardenafil ve srovnání se 41 % a 22 % u pacientů užívajících placebo, což bylo klinicky i statisticky signifikantní ( $p < 0,001$ ).

Bezpečnost a účinnost vardenafilu přetrvávaly v dlouhodobých studiích.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií u všech podskupin pediatrické populace v léčbě erektilní dysfunkce. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Bioekvivalenční studie ukázaly, že vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech není bioekvivalentní vardenafilu 10 mg potahované tablety; proto dispergovatelná forma nemá být užívána jako ekvivalent vardenafilu 10 mg potahované tablety.

#### Absorpce

U vardenafilu potahované tablety se vardenafil rychle vstřebává a u některých mužů je dosaženo maximální plazmatické koncentrace již 15 minut po perorálním užití. V 90 % případů je však dosaženo maximálních plazmatických koncentrací 30 až 120 minut (medián 60 minut) po perorálním podání nalačno. Průměrná absolutní biologická dostupnost po perorálním podání je 15%. Po perorálním podání se hodnoty AUC a  $C_{max}$  vardenafilu zvyšují téměř úměrně s dávkou v celém doporučeném dávkovacím rozmezí (5 - 20 mg).

Při užití vardenafilu potahované tablety po tučném jídle (s obsahem 57 % tuku) dochází ke snížení rychlosti absorpce se zvýšením mediánu  $t_{max}$  o 1 hodinu a průměrným snížením  $C_{max}$  o 20 %. AUC vardenafilu není ovlivněna. Při užití po jídle s obsahem 30 % tuku nejsou v porovnání s užitím nalačno rychlost a rozsah absorpce ( $t_{max}$ ,  $C_{max}$  a AUC) ovlivněny.

Po podání vardenafilu 10 mg tablety dispergovatelné v ústech je vardenafil bez vody rychle absorbován. Medián doby do dosažení  $C_{max}$  se pohyboval mezi 45 a 90 minutami a byl obdobný nebo mírně opožděný (o 8 až 45 minut) oproti času, který byl zaznamenán pro potahované tablety. Následkem lokální orální absorpce malého množství přípravku v ústní dutině byla střední hodnota AUC vardenafilu zvýšena o 21 až 29 % (pacienti ve středním věku a starší pacienti s ED) nebo o 44 % (mladí zdraví dobrovolníci) po podání 10 mg tablet dispergovatelných v ústech oproti hodnotám, které byly zjištěny po podání potahovaných tablet. Nebyl zaznamenán žádný konzistentní rozdíl mezi středními hodnotami  $C_{max}$  tablet dispergovatelných v ústech a potahovaných tablet.

U subjektů, kteří užili vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech s velmi tučným jídlem, nebyl pozorován žádný vliv na  $t_{max}$  ani na AUC vardenafilu, zatímco  $C_{max}$  vardenafilu byla při jeho užití s jídlem snížena o 35 %. Na základě těchto výsledků je možné přípravek vardenafilum 10 mg tablety dispergovatelné v ústech užívat nezávisle na jídle.

Jestliže je vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech užíván s vodou, je AUC snížena o 29 %,  $C_{max}$  se nemění a medián  $t_{max}$  se zkrátí o 60 minut oproti užití bez vody. Vardenafilu 10 mg tablety dispergovatelné v ústech se musí užívat bez zapití tekutinou.

### Distribuce

Střední distribuční objem vardenafilu v ustáleném stavu činí 208 litrů, což svědčí o jeho distribuci do tkání.

Vardenafil a jeho hlavní cirkulující metabolit (M1) se váží ve vysoké míře na plazmatické bílkoviny (přibližně 95 % vardenafilu nebo M1). Vazba vardenafilu a M1 na plazmatické bílkoviny není závislá na celkové koncentraci léčiva.

Množství vardenafilu bylo měřeno v ejakulátu zdravých dobrovolníků 90 minut po podání. Na základě tohoto měření lze konstatovat, že se v ejakulátu pacientů neobjeví více než 0,00012 % podané dávky.

### Biotransformace

Vardenafil potahované tablety je metabolizován převážně v játrech pomocí izoformy 3A4 cytochromu P450 (CYP) a v menší míře také izoformami CYP3A5 a CYP2C.

Desethylací vardenafilu vzniká u lidí hlavní cirkulující metabolit (M1), který je dále metabolizován. Plazmatický eliminační poločas tohoto metabolitu je přibližně 4 hodiny. Určitá část metabolitu M1 se objevuje ve formě glukuronidu v systémové cirkulaci. Metabolit M1 vykazuje podobný profil selektivity vůči fosfodiesteráze jako vardenafil a jeho účinnost *in vitro* z hlediska inhibice fosfodiesterázy typu 5 je přibližně 28% ve srovnání s vardenafilem. K celkovému farmakologickému účinku tedy přispívá tento metabolit přibližně 7 %.

Střední hodnota terminálního poločasu vardenafilu se u pacientů, kteří užili vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech, pohyboval mezi 4-6 hodinami. Poločas eliminace metabolitu M1 se pohybuje mezi 3 až 5 hodinami, jako v případě mateřského přípravku.

### Eliminace

Celková tělesná clearance vardenafilu je 56 l/hod s výsledným terminálním poločasem přibližně 4-5 hodin. Po perorálním podání se vardenafil vylučuje ve formě metabolitů zejména stolicí (přibližně 91 - 95 % podané dávky) a v menší míře močí (přibližně 2 - 6 % podané dávky).

### Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

#### *Starší pacienti*

Ve srovnání se zdravými mladšími dobrovolníky (18 - 45 let) byla jaterní clearance vardenafilu u zdravých starších dobrovolníků (65 let a více) snížena. V průměru byla u starších mužů užívajících vardenafil potahované tablety ve srovnání s mladšími muži AUC zvýšena o 52 % a  $C_{max}$  o 34 % (viz bod 4.2).

U starších pacientů (ve věku 65 let a starších) byla hodnota AUC vardenafilu po užití vardenafilu tablety dispergovatelné v ústech zvýšena o 31 až 39 % a hodnota  $C_{max}$  o 16 až 21 % v porovnání s pacienty ve věku do 45 let. Během desetidenního podávání vardenafilu 10 mg tablety dispergovatelné v ústech jednou denně bylo zjištěno, že se vardenafil nekumuluje v plazmě ani u pacientů ve věku do 45 let ani u pacientů ve věku nad 65 let.

#### *Porucha funkce ledvin*

U dobrovolníků s mírným až středně těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu 30-80 ml/min) byla farmakokinetika vardenafilu podobná farmakokinetice vardenafilu u kontrolní skupiny s normální renální funkcí. U dobrovolníků s těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu <30 ml/min) byla ve srovnání s dobrovolníky bez renálního poškození průměrná AUC zvýšena o 21 % a průměrná  $C_{max}$  snížena o 23 %. Nebyla zaznamenána žádná statisticky významná korelace mezi clearance kreatininu a expozicí vardenafilu (AUC a  $C_{max}$ ) (viz bod 4.2). U dialyzovaných pacientů nebyla farmakokinetika vardenafilu hodnocena (viz bod 4.3).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírným až středně těžkým jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace A a B) byla clearance vardenafilu snížena úměrně stupni jaterního poškození. U pacientů s mírným jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace A) byla ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena

průměrná AUC o 17 % a průměrná  $C_{\max}$  o 22 %. U pacientů se středně těžkým jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace B) byla ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena průměrná AUC o 160 % a průměrná  $C_{\max}$  o 133 % (viz bod 4.2). Farmakokinetika vardenafilu u pacientů s těžkým jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace C) nebyla hodnocena (viz bod 4.3).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

krospovidon  
magnesium-stearát  
mikrokrytalická celulóza  
koloidní bezvodý oxid křemičitý

#### Potah tablety:

makrogol 400  
hypromelosa  
oxid titaničitý (E171)  
žlutý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PP/Aluminium fóliové blistry v papírové skládačce po 2, 4, 8, 12 a 20 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Německo

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/03/248/001-004, 021

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 6. března 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 6.března 2008

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levitra 10 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 10 mg vardenafilum (ve formě hydrochloridu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Oranžové kulaté tablety označené na jedné straně logem BAYER ve tvaru kříže a na druhé straně „10“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba erektilní dysfunkce u dospělých mužů. Erektální dysfunkce je definována jako neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci dostatečnou pro uspokojivý pohlavní styk.

K dosažení účinku přípravku Levitra je nezbytná sexuální stimulace.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### Dospělí muži

Doporučená dávka je 10 mg. Tato dávka se užívá dle potřeby přibližně 25 až 60 minut před sexuální aktivitou. Podle účinnosti a snášenlivosti může být dávka zvýšena na 20 mg nebo snížena na 5 mg. Maximální doporučená dávka je 20 mg. Maximální doporučená frekvence dávkování je 1x denně. Přípravek Levitra může být užíván s jídlem nebo nalačno. Pokud je přípravek užít po tučném jídle, může být nástup účinku oddálen (viz bod 5.2).

##### Zvláštní populace

###### *Starší populace ( $\geq 65$ let)*

U starších jedinců není nutno upravovat dávku. Zvýšení na maximální dávku 20 mg by však mělo být pečlivě zváženo v závislosti na individuální snášenlivosti přípravku (viz body 4.4 a 4.8).

###### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírným až středně těžkým poškozením jaterní funkce (Child-Pughova klasifikace A-B) by mělo být zváženo podání počáteční dávky 5 mg. Podle účinnosti a snášenlivosti může být dávka postupně zvýšena. Maximální doporučená dávka u pacientů se středně těžkým jaterním poškozením je 10 mg. (viz body 4.3 a 5.2).

###### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba žádná úprava dávky.



U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) by mělo být zvaženo podání počáteční dávky 5 mg. Podle účinnosti a snášenlivosti může být dávka zvýšena na 10 mg nebo 20 mg.

#### Pediatrická populace

Přípravek Levitra není indikován pro jedince mladší 18 let. Neexistuje žádná relevantní indikace k použití přípravku Levitra u dětí.

#### Použití u pacientů užívajících další léky

##### *Současné užívání s inhibitory CYP3A4*

Při užívání v kombinaci s inhibitory CYP3A4 jako jsou např. erytromycin nebo klaritromycin by dávka vardenafilu neměla překročit 5 mg (viz bod 4.5).

#### Způsob podání

Perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Současné užívání vardenafilu s nitráty nebo s látkami schopnými uvolňovat oxid dusnatý (např. amylnitrit) v jakékoli formě je kontraindikováno (viz body 4.5 a 5.1).

Přípravek Levitra je kontraindikován u pacientů se ztrátou zraku jednoho oka v důsledku nearteritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) bez ohledu na to, zda k této příhodě došlo v souvislosti s předchozím užíváním inhibitorů fosfodiesterázy 5 (PDE5) či nikoliv (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky k léčbě erektilní dysfunkce by obecně neměly být užívány muži, pro které není sexuální aktivita vhodná (např. pacienti s těžkým kardiovaskulárním onemocněním jako je nestabilní angina pectoris nebo těžké srdeční selhání [III. nebo IV. stupně dle NYHA klasifikace]).

U následujících skupin pacientů nebyla bezpečnost vardenafilu hodnocena, a proto je u nich jeho použití kontraindikováno až do doby, než budou k dispozici další informace:

- těžké jaterní poškození (Child-Pughova klasifikace C),
- selhání ledvin v terminální fázi, vyžadující hemodialýzu,
- hypotenze (krevní tlak <90/50 mmHg),
- cévní mozková příhoda nebo infarkt myokardu v nedávné době (v posledních 6 měsících),
- nestabilní angina pectoris a hereditární degenerativní poškození sítnice jako např. retinitis pigmentosa v anamnéze.

Současné užívání vardenafilu se silnými inhibitory CYP3A4 ketokonazolem a itraconazolem (v perorální formě) je kontraindikováno u mužů starších 75 let.

Současné užívání vardenafilu s inhibitory HIV proteáz jako jsou ritonavir a indinavir je kontraindikováno vzhledem k tomu, že se jedná o silné inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Před rozhodnutím o farmakologické léčbě je třeba odebrat anamnézu a provést fyzikální vyšetření pacienta k určení diagnózy erektilní dysfunkce a ke stanovení její možné příčiny.

Před zahájením jakékoli léčby erektilní dysfunkce by měl lékař zhodnotit kardiovaskulární stav pacienta, neboť sexuální aktivita může být spojena s určitým stupněm kardiovaskulárního rizika (viz bod 4.3). Vardenafil má vazodilatační účinky vedoucí k mírnému a přechodnému snížení krevního tlaku (viz bod 5.1). Pacienti s obstrukcí výtokové části levé komory, např. s aortální stenózou nebo

idiopatickou hypertrofickou subaortální stenózou, mohou být citliví na účinek vazodilatancí včetně inhibitorů fosfodiesterázy typu 5.

Léčivé přípravky určené k léčbě erektilní dysfunkce by měly být používány s opatrností u pacientů s anatomicou deformací penisu (jako je angulace, kavernózní fibróza nebo Peyronieho choroba) nebo u pacientů s onemocněními, která mohou predisponovat k priapismu (např. pacienti se srpkovitou anémií, mnohočetným myelomem nebo leukémií).

Bezpečnost a účinnost kombinací přípravku Levitra potahované tablety s přípravkem Levitra tablety dispergovatelné v ústech nebo dalšími způsoby léčby erektilní dysfunkce nebyly hodnoceny. Použití takovéto kombinace se proto nedoporučuje.

U starších pacientů ( $\geq 65$  let) může být snášenlivost maximální dávky 20 mg snížena (viz body 4.2 a 4.8).

#### *Současné užívání alfablokátorů*

Současné užívání alfablokátorů a vardenafilu může vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzi, neboť obě látky patří mezi vazodilatancia. Současná léčba vardenafilem by měla být zahájena pouze v případě, že je pacient na léčbě alfablokátory stabilizován. U pacientů, kteří jsou stabilizováni na léčbě alfablokátory, by měla být léčba vardenafilem zahájena nejnižší doporučenou počáteční dávkou 5 mg potahovaných tablet. S tamsulosinem nebo s alfuzosinem může být vardenafil podáván kdykoli. Při podávání s ostatními alfablokátory se doporučuje časový odstup v užití léčiv, pokud je vardenafil předepisován současně (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají optimální dávku vardenafilu, by měla být zahájena léčba alfablokátorem v nejnižší dávce. Postupné zvyšování dávky alfablokátoru může být u pacientů užívajících vardenafil spojeno s dalším snížením krevního tlaku.

#### *Současné užívání s inhibitory CYP3A4*

Současné užívání vardenafilu se silnými inhibitory CYP3A4 (jako jsou itraconazol a ketokonazol (v perorální formě) vede k výraznému zvýšení plazmatických koncentrací vardenafilu, a proto je vhodné se této kombinaci vyhnout (viz body 4.5 a 4.3).

Úprava dávkování vardenafilu může být nezbytná při současném užívání se středně silnými inhibitory CYP3A4 jako jsou např. erytromycin nebo klaritromycin (viz body 4.5 a 4.2).

Zvýšení plazmatických hladin vardenafilu lze očekávat při současném požití grapefruitu nebo grapefruitové šťávy. Této kombinaci je vhodné se vyhnout (viz bod 4.5).

#### *Vliv na QTc interval*

Jednorázová perorální dávka 10 mg a 80 mg vardenafilu vedla k prodloužení intervalu QTc v průměru o 8 msec, respektive o 10 msec. Při podání jednorázové dávky 10 mg vardenafilu současně se 400 mg gatifloxacinu, což je léčivá látka se srovnatelným účinkem na QT, došlo k dalšímu prodloužení intervalu QTc o 4 msec ve srovnání s podáním této léčivé látky samostatně. Klinický význam těchto změn intervalu QT není znám (viz bod 5.1).

Klinický význam tohoto nálezu není znám a nelze jej zevšeobecňovat na všechny pacienty za všech okolností, neboť účinek bude záviset na aktuálních individuálních rizikových faktorech a vnímavosti každého pacienta. U pacientů s významnými rizikovými faktory, jako jsou např. hypokalémie, vrozené prodloužení intervalu QT, současné podávání antiarytmik třídy IA (např. chinidin, prokainamid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol) je lépe se vyvarovat podávání léčiv, která mohou prodlužovat QTc interval, včetně vardenafilu.

#### *Vliv na zrak*

V souvislosti s užíváním přípravku Levitra a dalších inhibitorů PDE5 byly hlášeny poruchy zraku a případy nearterické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION). Pacient má být informován, že v případě vzniku náhlé poruchy zraku musí přestat užívat přípravek Levitra a musí se ihned poradit s lékařem (viz bod 4.3).

### *Vliv na krvácení*

*In vitro* studie s lidskými trombocyty prokázaly, že vardenafil nemá sám o sobě antiagregační účinek, avšak při vysokých (supraterapeutických) koncentracích zvyšuje antiagregační účinek nitroprusidu sodného (látka schopná uvolňovat oxid dusnatý). U lidí neměl vardenafil samotný ani v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou žádný vliv na dobu krvácivosti (viz bod 4.5). K dispozici nejsou žádné informace o bezpečnosti podání vardenafilu pacientům s poruchami krvácivosti ani pacientům s aktivní vředovou chorobou. Těmto pacientům by měl být proto vardenafil podáván pouze po pečlivém zvážení poměru rizika k prospěchu léčby.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Účinky jiných léčiv na vardenafil

#### *In vitro studie*

Vardenafil je metabolizován v játrech zejména izoformou 3A4 cytochromu P450 (CYP) a v menší míře izoformami CYP3A5 a CYP2C. Inhibitory těchto izoenzymů mohou tedy snižovat clearance vardenafilu.

#### *In vivo studie*

Současné podávání inhibitoru HIV proteáz indinaviru (800 mg 3x denně), silného inhibitoru CYP3A4, s vardenafilem (10 mg potahované tablety) vedlo k 16násobnému zvýšení AUC vardenafilu a 7násobnému zvýšení  $C_{max}$  vardenafilu. Za 24 hodin klesly plazmatické hladiny vardenafilu přibližně na 4% maximálních plazmatických hladin ( $C_{max}$ ).

Současné podávání vardenafilu s ritonavirem (600 mg 2x denně) vedlo k 13násobnému zvýšení  $C_{max}$  vardenafilu a 49násobnému zvýšení AUC<sub>0-24</sub> vardenafilu, jestliže byl vardenafil podáván v dávce 5 mg. K této interakci dochází v důsledku blokády jaterního metabolismu přípravku vardenafil ritonavirem, vysoce účinným CYP3A4 inhibitorem, který inhibuje také CYP2C9. Ritonavir významně prodlužuje poločas přípravku vardenafil na 25,7 hodin (viz bod 4.3).

Při současném podávání ketokonazolu (200 mg), silného inhibitoru CYP3A4, s vardenafilem (5 mg), došlo k 10násobnému zvýšení AUC vardenafilu a 4násobnému zvýšení  $C_{max}$  vardenafilu (viz bod 4.4).

Ačkoli specifické interakční studie nebyly prováděny, lze předpokládat, že při současném podávání dalších silných inhibitorů CYP3A4 (jako je itraconazol) budou plazmatické hladiny vardenafilu srovnatelné s hladinami dosaženými při podávání ketokonazolu. Současného podávání silných inhibitorů CYP3A4 jako jsou itraconazol a ketokonazol (k perorálnímu podání) je vhodné se vyvarovat (viz body 4.3 a 4.4). U mužů starších 75 let je současné podávání vardenafilu s itraconazolem nebo ketokonazolem kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné podávání inhibitoru CYP3A4 erytromycinu (500 mg 3x denně) s vardenafilem (5 mg) vedlo ke 4násobnému zvýšení AUC vardenafilu a 3násobnému zvýšení jeho  $C_{max}$ . Ačkoli specifické interakční studie nebyly provedeny, lze předpokládat, že současné podávání s klaritromycinem bude mít na AUC a  $C_{max}$  vardenafilu podobné účinky. Při současném užívání se středně silnými inhibitory CYP3A4 jako jsou erytromycin a klaritromycin může být nezbytná úprava dávky vardenafilu (viz body 4.2 a 4.4). U zdravých dobrovolníků nemělo podávání nespecifického inhibitoru cytochromu P450 cimetidinu (400mg 2x denně) zároveň s vardenafilem (20 mg) žádný vliv na AUC a  $C_{max}$  vardenafilu.

Grapefruitová šťáva, slabý inhibitor metabolismu prostřednictvím CYP3A4 ve střevní stěně, může způsobit mírné zvýšení plazmatických hladin vardenafilu (viz bod 4.4).

Farmakokinetika vardenafilu (20 mg) nebyla ovlivněna současným podáváním antagonisty H<sub>2</sub>-receptorů ranitidinu (150 mg 2x denně), digoxinu, warfarinu, glibenklamidu, požitím alkoholu (průměrná maximální hladina alkoholu v krvi 73 mg/dl) ani podáním jednorázové dávky antacida (hydroxid hořečnatý/hydroxid hlinitý).

Ačkoli nebyly prováděny specifické interakční studie se všemi léčivými, populační farmakokinetická analýza neprokázala žádný účinek na farmakokinetiku vardenafilu při současném užívání následujících léčiv: kyselina acetylsalicylová, ACE-inhibitory, beta-blokátory, slabé inhibitory CYP3A4, diuretika a antidiabetika (deriváty sulfonylurey a metformin).

#### Účinky vardenafilu na jiná léčiva

Neexistují žádné údaje o interakcích vardenafilu s nescifickými inhibitory fosfodiesterázy jako jsou např. teofylin nebo dipyridamol.

#### *In vivo studie*

Ve studii s 18 zdravými dobrovolníky nebylo pozorováno prohloubení hypotenzního účinku sublinguálního nitroglycerinu (0,4 mg) při podání vardenafilu (10 mg) v různém časovém intervalu (1 hodina až 24 hodin) před užitím dávky nitroglycerinu. U zdravých jedinců středního věku prohlubuje vardenafil v dávce 20 mg hypotenzní účinek sublinguálního nitroglycerinu (0,4 mg) podaného 1 a 4 hodiny po užití vardenafilu. Žádný účinek na krevní tlak nebyl pozorován při užití nitroglycerinu 24 hodin po podání jednotlivé dávky 20 mg vardenafilu. Neexistují však informace o možném prohloubení hypotenzního účinku nitrátů působením vardenafilu u nemocných, a proto je současné užívání těchto léčiv kontraindikováno (viz bod 4.3).

Nikorandil je sloučenina složená z otvírače kaliového kanálu a nitrátu. V důsledku přítomnosti nitrátové komponenty může docházet k závažným interakcím s vardenafilem.

Vzhledem k tomu, že monoterapie alfablokátory může způsobit výrazné snížení krevního tlaku, zejména posturální hypotenzi a synkopu, byly provedeny interakční studie s vardenafilem. Ve dvou interakčních studiích se zdravými normotenzními dobrovolníky byla po rychlé titraci alfablokátorů tamsulosinu a terazosinu na vysoké dávky při současném podání s vardenafilem zaznamenána hypotenze (v některých případech symptomatická) u signifikantního počtu subjektů. U jedinců léčených terazosinem byla hypotenze pozorována častěji, když byl vardenafil podáván současně s terazosinem, než když byl mezi podáním léčiv časový interval 6 hodin.

Na základě výsledků interakčních studií prováděných s vardenafilem u pacientů s benigní hyperplazií prostaty (BPH) při stabilizované léčbě tamsulosinem, terazosinem nebo alfuzosinem bylo zjištěno:

- Když byl vardenafil (potahované tablety) podáván v dávkách 5, 10 nebo 20 mg při již zavedené stabilizované léčbě tamsulosinem, nedošlo k symptomatickému snížení krevního tlaku, u 3 z 21 léčených jedinců však bylo zaznamenáno přechodné snížení systolického krevního tlaku ve stoje na méně než 85 mmHg.
- Když byl vardenafil v dávce 5 mg (potahované tablety) podáván současně s terazosinem v dávkách 5 mg nebo 10 mg, byla u jednoho z 21 pacientů zaznamenána symptomatická posturální hypotenze. Hypotenze nebyla pozorována, jestliže byl mezi podáním vardenafilu v dávce 5 mg a podáním terazosinu dodržen interval 6 hodin.
- Když byl vardenafil (potahované tablety) podáván v dávkách 5 nebo 10 mg při stabilizované léčbě alfuzosinem, nedošlo při porovnání s placebem k žádnému symptomatickému snížení krevního tlaku.

Současná léčba by tedy měla být zahájena pouze tehdy, když je pacient stabilizován na léčbě alfablokátory. U pacientů, kteří jsou stabilizováni na léčbě alfablokátory, by měla být léčba vardenafilem zahájena nejnižší doporučenou počáteční dávkou 5 mg. S tamsulosinem a alfuzosinem může být Levitra podávána kdykoli. Při podávání s ostatními alfablokátory se doporučuje časový odstup v užití léčiv, pokud je vardenafil předepisován současně (viz bod 4.4).

Žádné významné interakce nebyly prokázány při současném podání warfarinu (25 mg), který je metabolizován prostřednictvím CYP2C9 nebo digoxinu (0,375 mg) s vardenafilem (20 mg potahované tablety). Relativní biologická dostupnost glibenklamidu (3,5 mg) nebyla současným užitím vardenafilu (20 mg) ovlivněna. Ve specifické studii, ve které byl pacientům s hypertenzí podáván vardenafil (20 mg) zároveň s nifedipinem v lékové formě s prodlouženým uvolňováním (30 mg nebo 60 mg), došlo u pacientů k přídatnému snížení systolického krevního tlaku o 6 mmHg a diastolického

krvního tlaku o 5 mmHg při měření krevního tlaku v poloze vleže na zádech a ke zvýšení tepové frekvence o 4 tepy za minutu.

Při užití vardenafilu (20 mg potahované tablety) s alkoholem (průměrná maximální hladina alkoholu v krvi 73 mg/dl) neprohluboval vardenafil účinek alkoholu na krevní tlak a tepovou frekvenci a farmakokinetika vardenafilu nebyla ovlivněna.

Vardenafil (10 mg) nepotencoval prodloužení doby krvácivosti vyvolané kyselinou acetylsalicylovou (2x 81 mg).

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Levitra není určen k podáváním ženám. Neexistují žádné studie hodnotící použití vardenafilu u těhotných žen.

Údaje týkající se fertility nejsou k dispozici.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

V průběhu klinických studií s vardenafilem byly hlášeny závratě a poruchy vidění, a proto by pacienti měli znát svou reakci na přípravek Levitra dříve, než budou řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky objevující se v klinických studiích s přípravkem Levitra potahované tablety nebo přípravkem Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech byly obvykle přechodné a mírného až středně závažného charakteru. Nejčastějším nežádoucím účinkem v souvislosti s léčivem objevujícím se u  $\geq 10$  % pacientů byla bolest hlavy.

Nežádoucí účinky se uvádějí na základě vyjadřování frekvence podle MedDRA: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Hlášeny byly následující nežádoucí účinky:

| Tělesný systém             | Velmi časté ( $\geq 1/10$ ) | Časté ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ) | Méně časté ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ) | Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$ ) | Není známo (z dostupných údajů nelze určit) |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--|--|---|
| Infekce a infestace        |                             |                                   |  | Konjunktivitida                          |   |
| Poruchy imunitního systému |                             |                                   | Alergický edém a angioedém               | Alergická reakce                         |   |
| Psychiatrické poruchy      |                             |                                   | Poruchy spánku                           | Úzkost                                   |   |
| Poruchy nervového systému  | Bolest hlavy                | Závratě                           | Somnolence<br>Parestézie a dysestezie    | Synkopy<br>Záchvaty<br>Amnézie           |   |

| <b>Tělesný systém</b>                                | <b>Velmi časté</b><br>(≥1/10) | <b>Časté</b><br>(≥1/100 a <1/10) | <b>Méně časté</b><br>(≥1/1000 a <1/100)   | <b>Vzácné</b><br>(≥1/10 000 a <1/1000)                            | <b>Není známo</b> (z dostupných údajů nelze určit)                         |
|--|-------------------------------|----------------------------------|---|---|--|
| Poruchy oka  |                               |                                  | Poruchy zraku<br>Oční hyperemie<br>Oční distorze barev<br>Bolest v oku a diskomfort očí<br>Fotofobie                              | Zvýšení nitroočního tlaku<br>Zvýšené slzení                       | Neareritická přední ischemická neuropatie optického nervu<br>Poruchy zraku |
| Poruchy ucha a labyrintu                             |                               |                                  | Tinitus<br>Vertigo  |   | Náhlá hluchota   |
| Srdeční poruchy                                      |                               |                                  | Palpitace<br>Tachykardie  | Infarkt myokardu<br>Ventrikulární tachyarytmie<br>Angina pectoris |  |
| Cévní poruchy  |                               | Návaly                           |   | Hypertenze<br>Hypotenze   |  |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy           |                               | Nosní kongesce                   | Dušnost<br>Kongesce sinu  | Epistaxe  |  |
| Gastrointestinální poruchy                           |                               | Dyspepsie                        | Refluxní choroba jícnu<br>Gastritida<br>Gastrointestinální a abdominální bolest<br>Průjem<br>Zvracení<br>Nauzea<br>Sucho v ústech |   |  |
| Poruchy jater a žlučových cest                       |                               |                                  | Zvýšení hladin transamináz  | Zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy                           |  |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně                        |                               |                                  | Erytém<br>Vyrážka   | Fotosenzitivní reakce   |  |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně |                               |                                  | Bolest zad<br>Zvýšení kreatinfosfokinázy<br>Myalgie<br>Zvýšená svalová ztuhlost a svalové křeče                                   |   |  |
| Poruchy ledvin a močových cest                       |                               |                                  |   |   | Hematurie  |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                 |                               |                                  | Zvýšená erekce  | Priapismus  | Penilní hemorhagie<br>Hematosperma   |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace            |                               |                                  | Pocit nevolnosti  | Bolest na hrudi   |  |

Penilní hemorhagie, hematosperma a hematurie byly hlášeny v klinických studiích a ze spontánních poregistračních údajů při použití inhibitorů PDE5, včetně vardenafilu.

Při užívání dávky 20 mg přípravku Levitra potahované tablety byla u starších pacientů (≥ 65 let) zaznamenána vyšší frekvence bolestí hlavy (16,2 % oproti 11,8 %) a závratí (3,7 % oproti 0,7 %) ve

srovnání s mladšími pacienty (<65 let). Obecně lze říci, že výskyt nežádoucích účinků (zejména „závratí“) byl mírně vyšší u pacientů s hypertenzí v anamnéze.

#### Postmarketingová hlášení dalších léčivých přípravků této skupiny

##### *Cévní poruchy*

V postmarketingovém sledování jiného přípravku této skupiny byly v časové souvislosti s podáním hlášeny závažné kardiovaskulární reakce zahrnující cerebrovaskulární krvácení, náhlou srdeční smrt, tranzitorní ischemickou ataku, nestabilní anginu pectoris a komorovou arytmií.

##### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v dodatku V.**

## **4.9 Předávkování**

Ve studiích s užitím jednorázové dávky zdravými dobrovolníky byly tolerovány dávky až do výše 80 mg vardenafilu (potahované tablety) za den, aniž by byly zaznamenány závažné nežádoucí účinky.

Při užívání vardenafilu ve vyšších dávkách a častěji než bylo doporučeno (40 mg potahované tablety 2x denně) byly hlášeny silné bolesti zad. Tento nežádoucí účinek nebyl spojen se svalovou nebo neurologickou toxicitou.

V případě předávkování je třeba podle potřeby provést standardní podpůrná opatření. Nelze předpokládat, že by hemodialýza urychlila clearance vardenafilu, neboť se vardenafil váže ve vysoké míře na plazmatické bílkoviny a není významně vylučován močí.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, léčiva používaná k léčbě erektilní dysfunkce, ATC kód: G04B E09

Vardenafil je perorální léčivo určené ke zlepšení erektilní funkce u mužů s erektilní dysfunkcí. Za přirozených podmínek, tj. při sexuální stimulaci, obnovuje poškozenou erektilní funkci zvýšením přítoku krve do penisu.

Erekcce penisu představuje hemodynamický proces. Při sexuální stimulaci dochází k uvolnění oxidu dusnatého. Oxid dusnatý aktivuje enzym guanylátcyklázu, což vede ke zvýšeným hladinám cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP) v kavernózních tělesech. Výsledkem je relaxace hladkého svalstva kavernózních těles, umožňující zvýšený přítok krve do penisu. Hladina cGMP je regulována rychlostí jeho syntézy cestou guanylátcyklázy a rychlostí jeho degradace cestou cGMP hydrolyzujících fosfodiesteráz (PDE).

Vardenafil je velmi účinný a selektivní inhibitor cGMP specifické fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), nejvíce zastoupené PDE v lidských kavernózních tělesech. Vardenafil významně zvyšuje účinek endogenního oxidu dusnatého v kavernózních tělesech inhibicí PDE5. Po uvolnění oxidu dusnatého v důsledku sexuální stimulace vede vardenafilem vyvolaná inhibice PDE5 ke zvýšení hladin cGMP v kavernózních tělesech. Sexuální stimulace je tedy pro příznivý terapeutický účinek vardenafilu nezbytná.

Studie *in vitro* prokázaly, že vardenafil má silnější účinek na PDE5 než na další známé fosfodiesterázy (>15x vyšší než na PDE6, >130x vyšší než na PDE1, >300x vyšší než na PDE11 a >1000x vyšší než na PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 a PDE10).

Ve studii, která použila k hodnocení penilní pletyzmografii (RigiScan), vedlo podání vardenafilu v dávce 20 mg u některých pacientů k erekci dostatečné pro penetraci (60% rigidita při RigiScanu) již 15 minut po užití dávky. Celková odpověď na vardenafil dosáhla u těchto pacientů signifikantní významnosti ve srovnání s placebem 25 minut po užití.

Vardenafil působí mírné a přechodné snížení krevního tlaku, které ve většině případů nemá klinické účinky. Ve srovnání s placebem došlo k průměrnému maximálnímu snížení krevního tlaku měřenému vleže na zádech o 6,9 mmHg po dávce 20 mg vardenafilu a o 4,3 mmHg po dávce 40 mg vardenafilu. Tento účinek je v souladu s vazodilatačním účinkem inhibitorů PDE5 a vzniká pravděpodobně v důsledku zvýšení hladin cGMP v buňkách hladké svaloviny cév. Jednorázové ani opakované perorální dávky vardenafilu až do výše 40 mg nevyvolávaly u zdravých dobrovolníků žádné klinicky významné změny na EKG.

Ve dvojitě zaslepené, zkřížené, randomizované studii s podáním jednotlivé dávky provedené u 59 zdravých mužů byl porovnáván vliv vardenafilu (10 mg a 80 mg), sildenafilu (50 mg a 400 mg) a placebo na QT interval. Moxifloxacin (400 mg) byl použit jako aktivní vnitřní kontrola. Vliv na QT interval byl měřen jednu hodinu po podání dávky (průměrná hodnota  $t_{max}$  vardenafilu). Hlavním cílem studie bylo vyloučení prodloužení intervalu QT o více než 10 msec (tj. prokázat chybění účinku) po podání jednotlivé 80 mg perorální dávky vardenafilu ve srovnání s placebem, měřeno pomocí změny v korekčním vzorci dle Fridericii ( $QTcF = QT/RR^{1/3}$ ) od bazální hodnoty k hodnotě měřené 1 hodinu po podání dávky. Výsledky po podání vardenafilu prokázaly prodloužení QTc (Fridericia) o 8 msec (90% CI: 6-9) a o 10 msec (90% CI: 8-11) při podání dávek 10 mg a 80 mg ve srovnání s placebem a prodloužení QTci o 4 msec (90% CI: 3-6) a o 6 msec (90% CI: 4-7) při podání dávek 10 mg a 80 mg ve srovnání s placebem, měřeno jednu hodinu po podání dávky. V době  $t_{max}$  byla pouze průměrná hodnota změny QTcF vardenafilu v dávce 80 mg mimo limit stanovený pro studii (průměr 10 msec, 90% CI: 8-11). Při použití individuálního korekčního vzorce nebyla žádná hodnota mimo limit.

V samostatné postmarketinkové studii, které se účastnilo 44 zdravých dobrovolníků, byly podávány jednorázové dávky 10 mg vardenafilu nebo 50 mg sildenafilu současně s 400 mg gatifloxacinu, což je léčivo se srovnatelným účinkem na QT. Podání vardenafilu i sildenafilu vedlo k prodloužení intervalu QTc (dle Fridericii), a to o 4 msec při podání vardenafilu a o 5 msec při podání sildenafilu ve srovnání s podáním těchto léčiv samostatně. Skutečný klinický význam těchto změn intervalu QT není znám.

#### Další informace o klinických studiích s vardenafilem 10 mg tablety dispergovatelné v ústech

Účinnost a bezpečnost vardenafilu 10 mg tablety dispergovatelné v ústech byly separátně demonstrovány na širokém spektru populace v rámci dvou studií, kterých se účastnilo 701 randomizovaných pacientů s erektilní dysfunkcí, kteří byli léčeni po dobu až 12 týdnů. Pacienti byli rozděleni do předdefinovaných skupin, skupiny byly tvořeny staršími pacienty (51 %), pacienty s diabetes mellitus v anamnéze (29 %), pacienty s dyslipidemií (39 %) a hypertenzí (40 %).

Ze společných dat získaných ze dvou studií s vardenafilem 10 mg tablety dispergovatelné v ústech, bylo skóre IIEF-EF významně vyšší pro vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech v porovnání s placebem.

V 71 % případů ze všech pokusů o sexuální styk, které byly zaznamenány v rámci klinických studií, došlo k úspěšné penetraci, oproti 44 % ve skupině s placebem. Tyto výsledky se také odrážely v jednotlivých podskupinách, kde ze všech zaznamenaných pokusů o sexuální styk došlo k úspěšné penetraci u 65 % starších pacientů, 63 % pacientů s diabetes mellitus v anamnéze, 66 % pacientů s dyslipidemií v anamnéze a 70 % pacientů s hypertenzí.



U pacientů, kteří užívali vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech, bylo přibližně 63 % všech zaznamenaných pokusů o sexuální styk úspěšných, pokud jde o udržení erekce, v porovnání s placebo skupinou, kde bylo úspěšných pouze 26 % ze všech pokusů o sexuální styk. V předdefinovaných skupinách bylo po užití vardenafilu 10 mg tablety dispergovatelné v ústech 57 % (u starších pacientů), 56 % (u pacientů s diabetes mellitus v anamnéze), 59 % (u pacientů s dyslipidemií v anamnéze) a 60 % (u pacientů s hypertenzí v anamnéze) ze všech pokusů o sexuální styk úspěšných, pokud jde o udržení erekce.

#### Další informace o klinických studiích

V klinických studiích byl vardenafil podáván více než 17 000 mužům s erektilní dysfunkcí (ED) ve věku 18 – 89 let, mnozí z nich trpěli četnými dalšími chorobami. Více než 2 500 pacientů bylo léčeno přípravkem vardenafil 6 měsíců nebo déle. Více než 900 z těchto pacientů bylo léčeno 1 rok nebo déle.

Zastoupeny byly následující skupiny pacientů: starší nemocní (22 %), pacienti s hypertenzí (35 %), nemocní s diabetes mellitus (29 %), pacienti s ischemickou chorobou srdeční a dalšími kardiovaskulárními chorobami (7 %), pacienti s chronickým plicním onemocněním (5 %), s hyperlipidemií (22 %), depresí (5 %) a nemocní po radikální prostatektomii (9 %). Následující skupiny pacientů nebyly v klinických studiích dostatečně zastoupeny: staří pacienti (>75 let, 2,4 %) a pacienti s určitými kardiovaskulárními chorobami (viz bod 4.3). Žádné klinické studie nebyly prováděny u pacientů s onemocněním CNS (kromě poranění míchy), u pacientů s těžkým renálním nebo hepatálním poškozením, u nemocných po operaci pánve (s výjimkou nervy šetřící prostatektomie) nebo po poranění pánve nebo po pánevní radioterapii a u nemocných se sníženou sexuální touhou nebo u pacientů s anatomickou deformací penisu.

Ve všech pilotních studiích vedla léčba vardenafilem (potahované tablety) ke zlepšení erektilní funkce ve srovnání s placebem. U malého počtu pacientů, kteří se pokusili o pohlavní styk ještě po čtyřech až pěti hodinách po užití dávky, byla incidence úspěšné penetrace a udržení erekce významně vyšší než u placeba.

Ve studiích s fixní dávkou (potahované tablety), které trvaly déle než 3 měsíce, byla v široké populaci pacientů s erektilní dysfunkcí zaznamenána úspěšná penetrace (SEP 2) u 68 % pacientů po dávce 5 mg, u 76 % pacientů po dávce 10 mg a u 80 % pacientů po dávce 20 mg ve srovnání se 49 % pacientů užívajícími placebo. Schopnost udržet erekci (SEP 3) v této široké populaci pacientů s ED činila 53 % po dávce 5 mg, 63 % po dávce 10 mg a 65 % po dávce 20 mg ve srovnání s 29 % pacientů, kteří užívali placebo.

Údaje získané ze všech velkých klinických studií zaměřených na účinnost uvádějí následující procento pacientů, kteří dosáhli po užití vardenafilu úspěšné penetrace: psychogenní erektilní dysfunkce (77-87 %), smíšená erektilní dysfunkce (69-83 %), organická erektilní dysfunkce (64-75 %), starší pacienti (52-75 %), ischemická choroba srdeční (70-73 %), hyperlipidémie (62-73 %), chronické plicní onemocnění (74-78 %), deprese (59-69 %) a pacienti současně léčení antihypertenzivy (62-73 %).

Ve studii u nemocných s diabetes mellitus zlepšil vardenafil v dávkách 10 mg a 20 mg významně skóre erektilní funkce, schopnost dosažení erekce a její udržení po dobu dostatečně dlouhou k umožnění uspokojivého pohlavního styku a penilní rigiditu ve srovnání s placebem. Četnost odpovědi hodnocené jako schopnost dosáhnout a udržet erekci byla u pacientů, kteří dokončili 3měsíční léčbu, 61 % a 49 % po užívání dávky 10 mg vardenafilu, 64 % a 54 % po užívání dávky 20 mg vardenafilu ve srovnání s 36 % a 23 % pacientů užívajícími placebo.

V klinických studiích u nemocných po prostatektomii zlepšil vardenafil v dávkách 10 mg a 20 mg významně skóre erektilní funkce, schopnost dosažení erekce a její udržení po dobu dostatečně dlouhou k umožnění uspokojivého pohlavního styku a penilní rigiditu ve srovnání s placebem. Četnost odpovědi hodnocené jako schopnost dosáhnout a udržet erekci činila u pacientů, kteří

dokončili 3měsíční léčbu, 47 % a 37 % po užívání dávky 10 mg vardenafilu, 48 % a 34 % po užívání dávky 20 mg vardenafilu ve srovnání s 22 % a 10 % pacientů užívajícími placebo.

V klinické studii u pacientů s poraněním míchy za použití flexibilního dávkování zlepšil vardenafil signifikantně skóre erektilní funkce, schopnost dosažení erekce a její udržení po dobu dostatečně dlouhou k umožnění uspokojivého pohlavního styku a penilní rigiditu ve srovnání s placebem.

Počet pacientů, u kterých došlo k návratu k normálnímu IIEF skóre ( $> 26$ ), byl u pacientů užívajících vardenafil 53 % ve srovnání s 9 % pacientů užívajícími placebo. Četnost odpovědi hodnocené jako schopnost dosáhnout a udržet erekci byla u pacientů, kteří dokončili 3měsíční léčbu, 76 % a 59 % u pacientů užívajících vardenafil ve srovnání se 41 % a 22 % u pacientů užívajících placebo, což bylo klinicky i statisticky signifikantní ( $p < 0,001$ ).

Bezpečnost a účinnost vardenafilu přetrvávaly v dlouhodobých studiích.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií u všech podskupin pediatrické populace v léčbě erektilní dysfunkce. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Bioekvivalenční studie ukázaly, že vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech není bioekvivalentní vardenafilu 10 mg potahované tablety; proto dispergovatelná forma nemá být užívána jako ekvivalent vardenafilu 10 mg potahované tablety.

### Absorpce

U vardenafilu potahované tablety se vardenafil rychle vstřebává a u některých mužů je dosaženo maximální plazmatické koncentrace již 15 minut po perorálním užití. V 90 % případů je však dosaženo maximálních plazmatických koncentrací 30 až 120 minut (medián 60 minut) po perorálním podání nalačno. Průměrná absolutní biologická dostupnost po perorálním podání je 15%. Po perorálním podání se hodnoty AUC a  $C_{max}$  vardenafilu zvyšují téměř úměrně s dávkou v celém doporučeném dávkovacím rozmezí (5 - 20 mg).

Při užití vardenafilu potahované tablety po tučném jídle (s obsahem 57 % tuku) dochází ke snížení rychlosti absorpce se zvýšením mediánu  $t_{max}$  o 1 hodinu a průměrným snížením  $C_{max}$  o 20 %. AUC vardenafilu není ovlivněna. Při užití po jídle s obsahem 30 % tuku nejsou v porovnání s užitím nalačno rychlost a rozsah absorpce ( $t_{max}$ ,  $C_{max}$  a AUC) ovlivněny.

Po podání vardenafilu 10 mg tablety dispergovatelné v ústech je vardenafil bez vody rychle absorbován. Medián doby do dosažení  $C_{max}$  se pohyboval mezi 45 a 90 minutami a byl obdobný nebo mírně opožděný (o 8 až 45 minut) oproti času, který byl zaznamenán pro potahované tablety. Následkem lokální orální absorpce malého množství přípravku v ústní dutině byla střední hodnota AUC vardenafilu zvýšena o 21 až 29 % (pacienti ve středním věku a starší pacienti s ED) nebo o 44 % (mladí zdraví dobrovolníci) po podání 10 mg tablet dispergovatelných v ústech oproti hodnotám, které byly zjištěny po podání potahovaných tablet. Nebyl zaznamenán žádný konzistentní rozdíl mezi středními hodnotami  $C_{max}$  tablet dispergovatelných v ústech a potahovaných tablet.

U subjektů, kteří užili vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech s velmi tučným jídlem, nebyl pozorován žádný vliv na  $t_{max}$  ani na AUC vardenafilu, zatímco  $C_{max}$  vardenafilu byla při jeho užití s jídlem snížena o 35 %. Na základě těchto výsledků je možné vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech užívat nezávisle na jídle.

Jestliže je vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech užíván s vodou, je AUC snížena o 29 %,  $C_{max}$  se nemění a medián  $t_{max}$  se zkrátí o 60 minut oproti užití bez vody. Vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech se musí užívat bez zapití tekutinou.

### Distribuce

Střední distribuční objem vardenafilu v ustáleném stavu činí 208 litrů, což svědčí o jeho distribuci do tkání.

Vardenafil a jeho hlavní cirkulující metabolit (M1) se váží ve vysoké míře na plazmatické bílkoviny (přibližně 95 % vardenafilu nebo M1). Vazba vardenafilu a M1 na plazmatické bílkoviny není závislá na celkové koncentraci léčiva.

Množství vardenafilu bylo měřeno v ejakulátu zdravých dobrovolníků 90 minut po podání. Na základě tohoto měření lze konstatovat, že se v ejakulátu pacientů neobjeví více než 0,00012 % podané dávky.

### Biotransformace

Vardenafil potahované tablety je metabolizován převážně v játrech pomocí izoformy 3A4 cytochromu P450 (CYP) a v menší míře také izoformami CYP3A5 a CYP2C.

Desethylací vardenafilu vzniká u lidí hlavní cirkulující metabolit (M1), který je dále metabolizován. Plazmatický eliminační poločas tohoto metabolitu je přibližně 4 hodiny. Určitá část metabolitu M1 se objevuje ve formě glukuronidu v systémové cirkulaci. Metabolit M1 vykazuje podobný profil selektivity vůči fosfodiesteráze jako vardenafil a jeho účinnost *in vitro* z hlediska inhibice fosfodiesterázy typu 5 je přibližně 28% ve srovnání s vardenafilem. K celkovému farmakologickému účinku tedy přispívá tento metabolit přibližně 7 %.

Střední hodnota terminálního poločasu vardenafilu se u pacientů, kteří užili vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech, pohyboval mezi 4-6 hodinami. Poločas eliminace metabolitu M1 se pohybuje mezi 3 až 5 hodinami, jako v případě mateřského přípravku.

### Eliminace

Celková tělesná clearance vardenafilu je 56 l/hod s výsledným terminálním poločasem přibližně 4-5 hodin. Po perorálním podání se vardenafil vylučuje ve formě metabolitů zejména stolicí (přibližně 91 - 95 % podané dávky) a v menší míře močí (přibližně 2 - 6 % podané dávky).

### Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

#### *Starší pacienti*

Ve srovnání se zdravými mladšími dobrovolníky (18 - 45 let) byla jaterní clearance vardenafilu u zdravých starších dobrovolníků (65 let a více) snížena. V průměru byla u starších mužů užívajících vardenafil potahované tablety ve srovnání s mladšími muži AUC zvýšena o 52 % a  $C_{max}$  o 34 % (viz bod 4.2).

U starších pacientů (ve věku 65 let a starších) byla hodnota AUC vardenafilu po užití vardenafil tablety dispergovatelné v ústech zvýšena o 31 % až 39 % a hodnota  $C_{max}$  o 16 % až 21 % v porovnání s pacienty ve věku do 45 let. Během desetidenního podávání vardenafilu 10 mg tablety dispergovatelné v ústech jednou denně bylo zjištěno, že se vardenafil nekumuluje v plazmě ani u pacientů ve věku do 45 let ani u pacientů ve věku nad 65 let.

#### *Porucha funkce ledvin*

U dobrovolníků s mírným až středně těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu 30-80 ml/min) byla farmakokinetika vardenafilu podobná farmakokinetice vardenafilu u kontrolní skupiny s normální renální funkcí. U dobrovolníků s těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu <30 ml/min) byla ve srovnání s dobrovolníky bez renálního poškození průměrná AUC zvýšena o 21 % a průměrná  $C_{max}$  snížena o 23 %. Nebyla zaznamenána žádná statisticky významná korelace mezi clearancí kreatininu a expozicí vardenafilu (AUC a  $C_{max}$ ) (viz bod 4.2). U dialyzovaných pacientů nebyla farmakokinetika vardenafilu hodnocena (viz bod 4.3).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírným až středně těžkým jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace A a B) byla clearance vardenafilu snížena úměrně stupni jaterního poškození. U pacientů s mírným jaterním

poškozením (Child-Pughova klasifikace A) byla ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena průměrná AUC o 17 % a průměrná  $C_{max}$  o 22 %. U pacientů se středně těžkým jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace B) byla ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena průměrná AUC o 160 % a průměrná  $C_{max}$  o 133 % (viz bod 4.2). Farmakokinetika vardenafilu u pacientů s těžkým jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace C) nebyla hodnocena (viz bod 4.3).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nedklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

krospovidon  
magnesium-stearát  
mikrokrytalická celulóza  
koloidní bezvodý oxid křemičitý

#### Potah tablety:

makrogol 400  
hypromelosa  
oxid titaničitý (E171)  
žlutý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PP/Aluminium fóliové blistry v papírové skládačce po 2, 4, 8, 12 a 20 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Německo

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/03/248/005-008, 022

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 6. března 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 6. března 2008

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levitra 20 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 20 mg vardenafilum (ve formě hydrochloridu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Oranžové kulaté tablety označené na jedné straně logem BAYER ve tvaru kříže a na druhé straně „20“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba erektilní dysfunkce u dospělých mužů. Erektální dysfunkce je definována jako neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci dostatečnou pro uspokojivý pohlavní styk.

K dosažení účinku přípravku Levitra je nezbytná sexuální stimulace.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### Dospělí muži

Doporučená dávka je 10 mg. Tato dávka se užívá dle potřeby přibližně 25 až 60 minut před sexuální aktivitou. Podle účinnosti a snášenlivosti může být dávka zvýšena na 20 mg nebo snížena na 5 mg. Maximální doporučená dávka je 20 mg. Maximální doporučená frekvence dávkování je 1x denně. Přípravek Levitra může být užíván s jídlem nebo nalačno. Pokud je přípravek užít po tučném jídle, může být nástup účinku oddálen (viz bod 5.2).

##### Zvláštní populace

###### *Starší populace ( $\geq 65$ let)*

U starších jedinců není nutno upravovat dávku. Zvýšení na maximální dávku 20 mg by však mělo být pečlivě zváženo v závislosti na individuální snášenlivosti přípravku (viz body 4.4 a 4.8).

###### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírným až středně těžkým poškozením jaterní funkce (Child-Pughova klasifikace A-B) by mělo být zváženo podání počáteční dávky 5 mg. Podle účinnosti a snášenlivosti může být dávka postupně zvýšena. Maximální doporučená dávka u pacientů se středně těžkým jaterním poškozením je 10 mg (viz body 4.3 a 5.2).

###### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba žádná úprava dávky.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) by mělo být zvaženo podání počáteční dávky 5 mg. Podle účinnosti a snášenlivosti může být dávka zvýšena na 10 mg nebo 20 mg.

#### Pediatrická populace

Přípravek Levitra není indikován pro jedince mladší 18 let. Neexistuje žádná relevantní indikace k použití přípravku Levitra u dětí.

#### Použití u pacientů užívajících další léky

##### *Současné užívání s inhibitory CYP3A4*

Při užívání v kombinaci s inhibitory CYP3A4 jako jsou např. erytromycin nebo klaritromycin by dávka vardenafilu neměla překročit 5 mg (viz bod 4.5).

#### Způsob podání

Perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Současné užívání vardenafilu s nitráty nebo s látkami schopnými uvolňovat oxid dusnatý (např. amylnitrit) v jakékoli formě je kontraindikováno (viz body 4.5 a 5.1).

Přípravek Levitra je kontraindikován u pacientů se ztrátou zraku jednoho oka v důsledku nearteritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) bez ohledu na to, zda k této příhodě došlo v souvislosti s předchozím užíváním inhibitorů fosfodiesterázy 5 (PDE5) či nikoliv (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky k léčbě erektilní dysfunkce by obecně neměly být užívány muži, pro které není sexuální aktivita vhodná (např. pacienti s těžkým kardiovaskulárním onemocněním jako je nestabilní angina pectoris nebo těžké srdeční selhání [III. nebo IV. stupně dle NYHA klasifikace]).

U následujících skupin pacientů nebyla bezpečnost vardenafilu hodnocena, a proto je u nich jeho použití kontraindikováno až do doby, než budou k dispozici další informace:

- těžké jaterní poškození (Child-Pughova klasifikace C),
- selhání ledvin v terminální fázi, vyžadující hemodialýzu,
- hypotenze (krevní tlak <90/50 mmHg),
- cévní mozková příhoda nebo infarkt myokardu v nedávné době (v posledních 6 měsících),
- nestabilní angina pectoris a hereditární degenerativní poškození sítnice jako např. retinitis pigmentosa v anamnéze.

Současné užívání vardenafilu se silnými inhibitory CYP3A4 ketokonazolem a itraconazolem (v perorální formě) je kontraindikováno u mužů starších 75 let.

Současné užívání vardenafilu s inhibitory HIV proteáz jako jsou ritonavir a indinavir je kontraindikováno vzhledem k tomu, že se jedná o silné inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Před rozhodnutím o farmakologické léčbě je třeba odebrat anamnézu a provést fyzikální vyšetření pacienta k určení diagnózy erektilní dysfunkce a ke stanovení její možné příčiny.

Před zahájením jakékoli léčby erektilní dysfunkce by měl lékař zhodnotit kardiovaskulární stav pacienta, neboť sexuální aktivita může být spojena s určitým stupněm kardiovaskulárního rizika (viz bod 4.3). Vardenafil má vazodilatační účinky vedoucí k mírnému a přechodnému snížení krevního tlaku (viz bod 5.1). Pacienti s obstrukcí výtokové části levé komory, např. s aortální stenózou nebo

idiopatickou hypertrofickou subaortální stenózou, mohou být citliví na účinek vazodilatancí včetně inhibitorů fosfodiesterázy typu 5.

Léčivé přípravky určené k léčbě erektilní dysfunkce by měly být používány s opatrností u pacientů s anatomicou deformací penisu (jako je angulace, kavernózní fibróza nebo Peyronieho choroba) nebo u pacientů s onemocněními, která mohou predisponovat k priapismu (např. pacienti se srpkovitou anémií, mnohočetným myelomem nebo leukémií).

Bezpečnost a účinnost kombinací přípravku Levitra potahované tablety s přípravkem Levitra tablety dispergovatelné v ústech nebo dalšími způsoby léčby erektilní dysfunkce nebyly hodnoceny. Použití takovéto kombinace se proto nedoporučuje.

U starších pacientů ( $\geq 65$  let) může být snášenlivost maximální dávky 20 mg snížena (viz body 4.2 a 4.8).

#### *Současné užívání alfablokátorů*

Současné užívání alfablokátorů a vardenafilu může vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzi, neboť obě látky patří mezi vazodilatancia. Současná léčba vardenafilem by měla být zahájena pouze v případě, že je pacient na léčbě alfablokátory stabilizován. U pacientů, kteří jsou stabilizováni na léčbě alfablokátory, by měla být léčba vardenafilem zahájena nejnižší doporučenou počáteční dávkou 5 mg potahovaných tablet. S tamsulosinem nebo s alfuzosinem může být vardenafil podáván kdykoli. Při podávání s ostatními alfablokátory se doporučuje časový odstup v užití léčiv, pokud je vardenafil předepisován současně (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají optimální dávku vardenafilu, by měla být zahájena léčba alfablokátorem v nejnižší dávce. Postupné zvyšování dávky alfablokátoru může být u pacientů užívajících vardenafil spojeno s dalším snížením krevního tlaku.

#### *Současné užívání s inhibitory CYP3A4*

Současné užívání vardenafilu se silnými inhibitory CYP3A4 (jako jsou itraconazol a ketokonazol (v perorální formě)) vede k výraznému zvýšení plazmatických koncentrací vardenafilu, a proto je vhodné se této kombinaci vyhnout (viz body 4.5 a 4.3).

Úprava dávkování vardenafilu může být nezbytná při současném užívání se středně silnými inhibitory CYP3A4 jako jsou např. erytromycin nebo klaritromycin (viz body 4.5 a 4.2).

Zvýšení plazmatických hladin vardenafilu lze očekávat při současném požití grapefruit nebo grapefruitové šťávy. Této kombinaci je vhodné se vyhnout (viz bod 4.5).

#### *Vliv na QTc interval*

Jednorázová perorální dávka 10 mg a 80 mg vardenafilu vedla k prodloužení intervalu QTc v průměru o 8 msec, respektive o 10 msec. Při podání jednorázové dávky 10 mg vardenafilu současně se 400 mg gatifloxacinu, což je léčivá látka se srovnatelným účinkem na QT, došlo k dalšímu prodloužení intervalu QTc o 4 msec ve srovnání s podáním této léčivé látky samostatně. Klinický význam těchto změn intervalu QT není znám (viz bod 5.1).

Klinický význam tohoto nálezu není znám a nelze jej zevšeobecňovat na všechny pacienty za všech okolností, neboť účinek bude záviset na aktuálních individuálních rizikových faktorech a vnímavosti každého pacienta. U pacientů s významnými rizikovými faktory, jako jsou např. hypokalémie, vrozené prodloužení intervalu QT, současné podávání antiarytmik třídy IA (např. chinidin, prokainamid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol) je lépe se vyvarovat podávání léčiv, která mohou prodlužovat QTc interval, včetně vardenafilu.

#### *Vliv na zrak*

V souvislosti s užíváním přípravku Levitra a dalších inhibitorů PDE5 byly hlášeny poruchy zraku a případy nearterické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION). Pacient má být informován, že v případě vzniku náhlé poruchy zraku musí přestat užívat přípravek Levitra a musí se ihned poradit s lékařem (viz bod 4.3).



### *Vliv na krvácení*

*In vitro* studie s lidskými trombocyty prokázaly, že vardenafil nemá sám o sobě antiagregační účinek, avšak při vysokých (supraterapeutických) koncentracích zvyšuje antiagregační účinek nitroprusidu sodného (látka schopná uvolňovat oxid dusnatý).

U lidí neměl vardenafil samotný ani v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou žádný vliv na dobu krvácivosti (viz bod 4.5). K dispozici nejsou žádné informace o bezpečnosti podání vardenafilu pacientům s poruchami krvácivosti ani pacientům s aktivní vředovou chorobou. Těmto pacientům by měl být proto vardenafil podáván pouze po pečlivém zvážení poměru rizika k prospěchu léčby.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Účinky jiných léčiv na vardenafil

#### *In vitro studie*

Vardenafil je metabolizován v játrech zejména izoformou 3A4 cytochromu P450 (CYP) a v menší míře izoformami CYP3A5 a CYP2C. Inhibitory těchto izoenzymů mohou tedy snižovat clearance vardenafilu.

#### *In vivo studie*

Současné podávání inhibitoru HIV proteáz indinaviru (800 mg 3x denně), silného inhibitoru CYP3A4, s vardenafilem (10 mg potahované tablety) vedlo k 16násobnému zvýšení AUC vardenafilu a 7násobnému zvýšení  $C_{max}$  vardenafilu. Za 24 hodin klesly plazmatické hladiny vardenafilu přibližně na 4% maximálních plazmatických hladin ( $C_{max}$ ).

Současné podávání vardenafilu s ritonavirem (600 mg 2x denně) vedlo k 13násobnému zvýšení  $C_{max}$  vardenafilu a 49násobnému zvýšení AUC<sub>0-24</sub> vardenafilu, jestliže byl vardenafil podáván v dávce 5 mg. K této interakci dochází v důsledku blokady jaterního metabolismu přípravku vardenafil ritonavirem, vysoce účinným CYP3A4 inhibitorem, který inhibuje také CYP2C9. Ritonavir významně prodlužuje poločas přípravku vardenafil na 25,7 hodin (viz bod 4.3).

Při současném podávání ketokonazolu (200 mg), silného inhibitoru CYP3A4, s vardenafilem (5 mg), došlo k 10násobnému zvýšení AUC vardenafilu a 4násobnému zvýšení  $C_{max}$  vardenafilu (viz bod 4.4).

Ačkoli specifické interakční studie nebyly prováděny, lze předpokládat, že při současném podávání dalších silných inhibitorů CYP3A4 (jako je itraconazol) budou plazmatické hladiny vardenafilu srovnatelné s hladinami dosaženými při podávání ketokonazolu. Současného podávání silných inhibitorů CYP3A4 jako jsou itraconazol a ketokonazol (k perorálnímu podání) je vhodné se vyvarovat (viz body 4.3 a 4.4). U mužů starších 75 let je současné podávání vardenafilu s itraconazolem nebo ketokonazolem kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné podávání inhibitoru CYP3A4 erytromycinu (500 mg 3x denně) s vardenafilem (5 mg) vedlo ke 4násobnému zvýšení AUC vardenafilu a 3násobnému zvýšení jeho  $C_{max}$ . Ačkoli specifické interakční studie nebyly provedeny, lze předpokládat, že současné podávání s klaritromycinem bude mít na AUC a  $C_{max}$  vardenafilu podobné účinky. Při současném užívání se středně silnými inhibitory CYP3A4 jako jsou erytromycin a klaritromycin může být nezbytná úprava dávky vardenafilu (viz body 4.2 a 4.4). U zdravých dobrovolníků nemělo podávání nesespecifického inhibitoru cytochromu P450 cimetidinu (400mg 2x denně) zároveň s vardenafilem (20 mg) žádný vliv na AUC a  $C_{max}$  vardenafilu.

Grapefruitová šťáva, slabý inhibitor metabolismu prostřednictvím CYP3A4 ve střevní stěně, může způsobit mírné zvýšení plazmatických hladin vardenafilu (viz bod 4.4).

Farmakokinetika vardenafilu (20 mg) nebyla ovlivněna současným podáváním antagonisty H<sub>2</sub>-receptorů ranitidinu (150 mg 2x denně), digoxinu, warfarinu, glibenklamidu, požitím alkoholu (průměrná maximální hladina alkoholu v krvi 73 mg/dl) ani podáním jednorázové dávky antacida (hydroxid hořečnatý/hydroxid hlinitý).

Ačkoli nebyly prováděny specifické interakční studie se všemi léčivými, populační farmakokinetická analýza neprokázala žádný účinek na farmakokinetiku vardenafilu při současném užívání následujících léčiv: kyselina acetylsalicylová, ACE-inhibitory, beta-blokátory, slabé inhibitory CYP3A4, diuretika a antidiabetika (deriváty sulfonylurey a metformin).

#### Účinky vardenafilu na jiná léčiva

Neexistují žádné údaje o interakcích vardenafilu s nescifickými inhibitory fosfodiesterázy jako jsou např. teofylin nebo dipyridamol.

#### *In vivo studie*

Ve studii s 18 zdravými dobrovolníky nebylo pozorováno prohloubení hypotenzního účinku sublinguálního nitroglycerinu (0,4 mg) při podání vardenafilu (10 mg) v různém časovém intervalu (1 hodina až 24 hodin) před užitím dávky nitroglycerinu. U zdravých jedinců středního věku prohlubuje vardenafil v dávce 20 mg potahované tablety hypotenzní účinek sublinguálního nitroglycerinu (0,4 mg) podaného 1 a 4 hodiny po užití vardenafilu. Žádný účinek na krevní tlak nebyl pozorován při užití nitroglycerinu 24 hodin po podání jednotlivé dávky 20 mg potahované tablety vardenafilu. Neexistují však informace o možném prohloubení hypotenzního účinku nitrátů působením vardenafilu u nemocných, a proto je současné užívání těchto léčiv kontraindikováno (viz bod 4.3).

Nikorandil je sloučenina složená z otvírače kaliového kanálu a nitrátu. V důsledku přítomnosti nitrátové komponenty může docházet k závažným interakcím s vardenafilem.

Vzhledem k tomu, že monoterapie alfablokátory může způsobit výrazné snížení krevního tlaku, zejména posturální hypotenzi a synkopu, byly provedeny interakční studie s vardenafilem. Ve dvou interakčních studiích se zdravými normotenzními dobrovolníky byla po rychlé titraci alfablokátorů tamsulosinu a terazosinu na vysoké dávky při současném podání s vardenafilem zaznamenána hypotenze (v některých případech symptomatická) u signifikantního počtu subjektů. U jedinců léčených terazosinem byla hypotenze pozorována častěji, když byl vardenafil podáván současně s terazosinem, než když byl mezi podáním léčiv časový interval 6 hodin.

Na základě výsledků interakčních studií prováděných s vardenafilem u pacientů s benigní hyperplazií prostaty (BPH) při stabilizované léčbě tamsulosinem, terazosinem nebo alfuzosinem bylo zjištěno:

- Když byl vardenafil (potahované tablety) podáván v dávkách 5, 10 nebo 20 mg při již zavedené stabilizované léčbě tamsulosinem, nedošlo k symptomatickému snížení krevního tlaku, u 3 z 21 léčených jedinců však bylo zaznamenáno přechodné snížení systolického krevního tlaku ve stoje na méně než 85 mmHg.
- Když byl vardenafil v dávce 5 mg (potahované tablety) podáván současně s terazosinem v dávkách 5 mg nebo 10 mg, byla u jednoho z 21 pacientů zaznamenána symptomatická posturální hypotenze. Hypotenze nebyla pozorována, jestliže byl mezi podáním vardenafilu v dávce 5 mg a podáním terazosinu dodržen interval 6 hodin.
- Když byl vardenafil (potahované tablety) podáván v dávkách 5 nebo 10 mg při stabilizované léčbě alfuzosinem, nedošlo při porovnání s placebem k žádnému symptomatickému snížení krevního tlaku.

Současná léčba by tedy měla být zahájena pouze tehdy, když je pacient stabilizován na léčbě alfablokátory. U pacientů, kteří jsou stabilizováni na léčbě alfablokátory, by měla být léčba vardenafilem zahájena nejnižší doporučenou počáteční dávkou 5 mg. S tamsulosinem a alfuzosinem může být Levitra podávána kdykoli. Při podávání s ostatními alfablokátory se doporučuje časový odstup u užití léčiv, pokud je vardenafil předepisován současně (viz bod 4.4).

Žádné významné interakce nebyly prokázány při současném podání warfarinu (25 mg), který je metabolizován prostřednictvím CYP2C9 nebo digoxinu (0,375 mg) s vardenafilem (20 mg potahované tablety). Relativní biologická dostupnost glibenklamidu (3,5 mg) nebyla současným užitím vardenafilu (20 mg) ovlivněna. Ve specifické studii, ve které byl pacientům s hypertenzí podáván

vardenafil (20 mg) zároveň s nifedipinem v lékové formě s prodlouženým uvolňováním (30 mg nebo 60 mg), došlo u pacientů k přídatnému snížení systolického krevního tlaku o 6 mmHg a diastolického krevního tlaku o 5 mmHg při měření krevního tlaku v poloze vleže na zádech a ke zvýšení tepové frekvence o 4 tepy za minutu.

Při užití vardenafilu (20 mg potahované tablety) s alkoholem (průměrná maximální hladina alkoholu v krvi 73 mg/dl) neprohluboval vardenafil účinek alkoholu na krevní tlak a tepovou frekvenci a farmakokinetika vardenafilu nebyla ovlivněna.

Vardenafil (10 mg) nepotencoval prodloužení doby krvácivosti vyvolané kyselinou acetylsalicylovou (2x 81 mg).

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Levitra není určen k podávání ženám. Neexistují žádné studie hodnotící použití vardenafilu u těhotných žen.

Údaje týkající se fertility nejsou k dispozici.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

V průběhu klinických studií s vardenafilem byly hlášeny závratě a poruchy vidění, a proto by pacienti měli znát svou reakci na přípravek Levitra dříve, než budou řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky objevující se v klinických studiích s přípravkem Levitra potahované tablety nebo přípravkem Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech byly obvykle přechodné a mírného až středně závažného charakteru. Nejčastějším nežádoucím účinkem v souvislosti s léčivem objevujícím se u  $\geq 10$  % pacientů byla bolest hlavy.

Nežádoucí účinky se uvádějí na základě vyjadřování frekvence podle MedDRA: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Hlášeny byly následující nežádoucí účinky:

| Tělesný systém             | Velmi časté ( $\geq 1/10$ ) | Časté ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ) | Méně časté ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ) | Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$ ) | Není známo (z dostupných údajů nelze určit) |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--|--|---|
| Infekce a infestace        |                             |                                   |  | Konjunktivitida                          |   |
| Poruchy imunitního systému |                             |                                   | Alergický edém a angioedém               | Alergická reakce                         |   |
| Psychiatrické poruchy      |                             |                                   | Poruchy spánku                           | Úzkost                                   |   |
| Poruchy nervového systému  | Bolest hlavy                | Závratě                           | Somnolence<br>Parestezie a dysestezie    | Synkopy<br>Záchvaty<br>Amnézie           |   |

| Tělesný systém                                      | Velmi časté (≥1/10) | Časté (≥1/100 a <1/10) | Méně časté (≥1/1000 a <1/100)   | Vzácné (≥1/10 000 a <1/1000)                                      | Není známo (z dostupných údajů nelze určit)                                |
|---|---------------------|------------------------|---|---|--|
| Poruchy oka   |                     |                        | Poruchy zraku<br>Oční hyperemie<br>Oční distorze barev<br>Bolest v oku a diskomfort očí<br>Fotofobie                              | Zvýšení nitroočního tlaku<br>Zvýšené slzení                       | Neareritická přední ischemická neuropatie optického nervu<br>Poruchy zraku |
| Poruchy ucha a labyrintu                            |                     |                        | Tinnitus<br>Vertigo   |   | Náhlá hluchota   |
| Srdeční poruchy                                     |                     |                        | Palpitace<br>Tachykardie  | Infarkt myokardu<br>Ventrikulární tachyarytmie<br>Angina pectoris |  |
| Cévní poruchy                                       |                     | Návaly                 |   | Hypertenze<br>Hypotenze   |  |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy          |                     | Nosní kongesce         | Dušnost<br>Kongesce sinu  | Epistaxe  |  |
| Gastrointestinální poruchy                          |                     | Dyspepsie              | Refluxní choroba jícnu<br>Gastritida<br>Gastrointestinální a abdominální bolest<br>Průjem<br>Zvracení<br>Nauzea<br>Sucho v ústech |   |  |
| Poruchy jater a žlučových cest                      |                     |                        | Zvýšení hladin transamináz  | Zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy                           |  |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                        |                     |                        | Erytém<br>Vyrážka   | Fotosenzitivní reakce   |  |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň |                     |                        | Bolest zad<br>Zvýšení kreatinfosfokinázy<br>Myalgie<br>Zvýšená svalová ztuhlost a svalové křeče                                   |   |  |
| Poruchy ledvin a močových cest                      |                     |                        |   |   | Hematurie  |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                |                     |                        | Zvýšená erekce  | Priapismus  | Penilní hemorhagie<br>Hematosperma   |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace           |                     |                        | Pocit nevolnosti  | Bolest na hrudi   |  |

Penilní hemorhagie, hematosperma a hematurie byly hlášeny v klinických studiích a ze spontánních poretistračních údajů při použití inhibitorů PDE5, včetně vardenafilu.

Při užívání dávky 20 mg přípravku Levitra potahované tablety byla u starších pacientů ( $\geq 65$  let) zaznamenána vyšší frekvence bolestí hlavy (16,2 % oproti 11,8 %) a závratí (3,7 % oproti 0,7 %) ve srovnání s mladšími pacienty (<65 let). Obecně lze říci, že výskyt nežádoucích účinků (zejména „závratí“) byl mírně vyšší u pacientů s hypertenzí v anamnéze.

#### Postmarketingová hlášení dalších léčivých přípravků této skupiny

##### *Cévní poruchy*

V postmarketingovém sledování jiného přípravku této skupiny byly v časové souvislosti s podáním hlášeny závažné kardiovaskulární reakce zahrnující cerebrovaskulární krvácení, náhlou srdeční smrt, tranzitorní ischemickou ataku, nestabilní anginu pectoris a komorovou arytmií.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v dodatku V.

## **4.9 Předávkování**

Ve studiích s užitím jednorázové dávky zdravými dobrovolníky byly tolerovány dávky až do výše 80 mg vardenafilu (potahované tablety) za den, aniž by byly zaznamenány závažné nežádoucí účinky.

Při užívání vardenafilu ve vyšších dávkách a častěji než bylo doporučeno (40 mg vardenafilu (potahované tablety) 2x denně) byly hlášeny silné bolesti zad. Tento nežádoucí účinek nebyl spojen se svalovou nebo neurologickou toxicitou.

V případě předávkování je třeba podle potřeby provést standardní podpůrná opatření. Nelze předpokládat, že by hemodialýza urychlila clearance vardenafilu, neboť se vardenafil váže ve vysoké míře na plazmatické bílkoviny a není významně vylučován močí.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, léčiva používaná k léčbě erektilní dysfunkce, ATC kód: G04B E09

Vardenafil je perorální léčivo určené ke zlepšení erektilní funkce u mužů s erektilní dysfunkcí. Za přirozených podmínek, tj. při sexuální stimulaci, obnovuje poškozenou erektilní funkci zvýšením přítoku krve do penisu.

Erekcce penisu představuje hemodynamický proces. Při sexuální stimulaci dochází k uvolnění oxidu dusnatého. Oxid dusnatý aktivuje enzym guanýlátcyklázu, což vede ke zvýšeným hladinám cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP) v kavernózních tělesech. Výsledkem je relaxace hladkého svalstva kavernózních těles, umožňující zvýšený přítok krve do penisu. Hladina cGMP je regulována rychlostí jeho syntézy cestou guanýlátcyklázy a rychlostí jeho degradace cestou cGMP hydrolyzujících fosfodiesteráz (PDE).

Vardenafil je velmi účinný a selektivní inhibitor cGMP specifické fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), nejvíce zastoupené PDE v lidských kavernózních tělesech. Vardenafil významně zvyšuje účinek endogenního oxidu dusnatého v kavernózních tělesech inhibicí PDE5. Po uvolnění oxidu dusnatého v důsledku sexuální stimulace vede vardenafílem vyvolaná inhibice PDE5 ke zvýšení hladin cGMP v kavernózních tělesech. Sexuální stimulace je tedy pro příznivý terapeutický účinek vardenafilu nezbytná.

Studie *in vitro* prokázaly, že vardenafil má silnější účinek na PDE5 než na další známé fosfodiesterázy (>15x vyšší než na PDE6, >130x vyšší než na PDE1, >300x vyšší než na PDE11 a >1000x vyšší než na PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 a PDE10).

Ve studii, která použila k hodnocení penilní pletyzmografii (RigiScan), vedlo podání vardenafilu v dávce 20 mg u některých pacientů k erekci dostatečné pro penetraci (60% rigidita při RigiScanu) již 15 minut po užití dávky. Celková odpověď na vardenafil dosáhla u těchto pacientů signifikantní významnosti ve srovnání s placebem 25 minut po užití.

Vardenafil působí mírné a přechodné snížení krevního tlaku, které ve většině případů nemá klinické účinky. Ve srovnání s placebem došlo k průměrnému maximálnímu snížení krevního tlaku měřenému vleže na zádech o 6,9 mmHg po dávce 20 mg vardenafilu a o 4,3 mmHg po dávce 40 mg vardenafilu. Tento účinek je v souladu s vazodilatačním účinkem inhibitorů PDE5 a vzniká pravděpodobně v důsledku zvýšení hladin cGMP v buňkách hladké svaloviny cév. Jednorázové ani opakované perorální dávky vardenafilu až do výše 40 mg nevyvolávaly u zdravých dobrovolníků žádné klinicky významné změny na EKG.

Ve dvojitě zaslepené, zkřížené, randomizované studii s podáním jednotlivé dávky provedené u 59 zdravých mužů byl porovnáván vliv vardenafilu (10 mg a 80 mg), sildenafilu (50 mg a 400 mg) a placebo na QT interval. Moxifloxacin (400 mg) byl použit jako aktivní vnitřní kontrola. Vliv na QT interval byl měřen jednu hodinu po podání dávky (průměrná hodnota  $t_{max}$  vardenafilu). Hlavním cílem studie bylo vyloučení prodloužení intervalu QT o více než 10 msec (tj. prokázat chybění účinku) po podání jednotlivé 80 mg perorální dávky vardenafilu ve srovnání s placebem, měřeno pomocí změny v korekčním vzorci dle Fridericii ( $QTcF = QT/RR^{1/3}$ ) od bazální hodnoty k hodnotě měřené 1 hodinu po podání dávky. Výsledky po podání vardenafilu prokázaly prodloužení QTc (Fridericia) o 8 msec (90% CI: 6-9) a o 10 msec (90% CI: 8-11) při podání dávek 10 mg a 80 mg ve srovnání s placebem a prodloužení QTci o 4 msec (90% CI: 3-6) a o 6 msec (90% CI: 4-7) při podání dávek 10 mg a 80 mg ve srovnání s placebem, měřeno jednu hodinu po podání dávky. V době  $t_{max}$  byla pouze průměrná hodnota změny QTcF vardenafilu v dávce 80 mg mimo limit stanovený pro studii (průměr 10 msec, 90% CI: 8-11). Při použití individuálního korekčního vzorce nebyla žádná hodnota mimo limit.

V samostatné postmarketinkové studii, které se účastnilo 44 zdravých dobrovolníků, byly podávány jednorázové dávky 10 mg vardenafilu nebo 50 mg sildenafilu současně s 400 mg gatifloxacinu, což je léčivo se srovnatelným účinkem na QT. Podání vardenafilu i sildenafilu vedlo k prodloužení intervalu QTc (dle Fridericii), a to o 4 msec při podání vardenafilu a o 5 msec při podání sildenafilu ve srovnání s podáním těchto léčiv samostatně. Skutečný klinický význam těchto změn intervalu QT není znám.

#### Další informace o klinických studiích s vardenafilem 10 mg tablety dispergovatelné v ústech

Účinnost a bezpečnost vardenafilu 10 mg tablety dispergovatelné v ústech byly separátně demonstrovány na širokém spektru populace v rámci dvou studií, kterých se účastnilo 701 randomizovaných pacientů s erektilní dysfunkcí, kteří byli léčeni po dobu až 12 týdnů. Pacienti byli rozděleni do předdefinovaných skupin, skupiny byly tvořeny staršími pacienty (51 %), pacienty s diabetes mellitus v anamnéze (29 %), pacienty s dyslipidemií (39 %) a hypertenzí (40 %).

Ze společných dat získaných ze dvou studií s vardenafilem 10 mg tablety dispergovatelné v ústech, bylo skóre IIEF-EF významně vyšší pro vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech v porovnání s placebem.

V 71 % případů ze všech pokusů o sexuální styk, které byly zaznamenány v rámci klinických studií, došlo k úspěšné penetraci, oproti 44 % ve skupině s placebem. Tyto výsledky se také odrážely v jednotlivých podskupinách, kde ze všech zaznamenaných pokusů o sexuální styk došlo k úspěšné penetraci u 65 % starších pacientů, 63 % pacientů s diabetes mellitus v anamnéze, 66 % pacientů s dyslipidemií v anamnéze a 70 % pacientů s hypertenzí.

U pacientů, kteří užívali přípravek vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech, bylo přibližně 63 % všech zaznamenaných pokusů o sexuální styk úspěšných, pokud jde o udržení erekce, v porovnání s placebo skupinou, kde bylo úspěšných pouze 26 % ze všech pokusů o sexuální styk. V předdefinovaných skupinách bylo po užití vardenafilu 10 mg tablety dispergovatelné v ústech 57 % (u starších pacientů), 56 % (u pacientů s diabetes mellitus v anamnéze), 59 % (u pacientů s dyslipidemií v anamnéze) a 60 % (u pacientů s hypertenzí) ze všech pokusů o sexuální styk úspěšných, pokud jde o udržení erekce.

#### Další informace o klinických studiích

V klinických studiích byl vardenafil podáván více než 17 000 mužům s erektilní dysfunkcí (ED) ve věku 18 – 89 let, mnozí z nich trpěli četnými dalšími chorobami. Více než 2 500 pacientů bylo léčeno přípravkem vardenafil 6 měsíců nebo déle. Více než 900 z těchto pacientů bylo léčeno 1 rok nebo déle.

Zastoupeny byly následující skupiny pacientů: starší nemocní (22 %), pacienti s hypertenzí (35 %), nemocní s diabetes mellitus (29 %), pacienti s ischemickou chorobou srdeční a dalšími kardiovaskulárními chorobami (7 %), pacienti s chronickým plicním onemocněním (5 %), s hyperlipidemií (22 %), depresí (5 %) a nemocní po radikální prostatektomii (9 %). Následující skupiny pacientů nebyly v klinických studiích dostatečně zastoupeny: staří pacienti (>75 let, 2,4 %) a pacienti s určitými kardiovaskulárními chorobami (viz bod 4.3). Žádné klinické studie nebyly prováděny u pacientů s onemocněním CNS (kromě poranění míchy), u pacientů s těžkým renálním nebo hepatálním poškozením, u nemocných po operaci pánve (s výjimkou nervy šetřící prostatektomie) nebo po poranění pánve nebo po pánevní radioterapii a u nemocných se sníženou sexuální touhou nebo u pacientů s anatomickou deformací penisu.

Ve všech pilotních studiích vedla léčba vardenafilem (potahované tablety) ke zlepšení erektilní funkce ve srovnání s placebem. U malého počtu pacientů, kteří se pokusili o pohlavní styk ještě po čtyřech až pěti hodinách po užití dávky, byla incidence úspěšné penetrace a udržení erekce významně vyšší než u placeba.

Ve studiích s fixní dávkou (potahované tablety), které trvaly déle než 3 měsíce, byla v široké populaci pacientů s erektilní dysfunkcí zaznamenána úspěšná penetrace (SEP 2) u 68 % pacientů po dávce 5 mg, u 76 % pacientů po dávce 10 mg a u 80 % pacientů po dávce 20 mg ve srovnání se 49 % pacientů užívajícími placebo. Schopnost udržet erekci (SEP 3) v této široké populaci pacientů s ED činila 53 % po dávce 5 mg, 63 % po dávce 10 mg a 65 % po dávce 20 mg ve srovnání s 29 % pacientů, kteří užívali placebo.

Údaje získané ze všech velkých klinických studií zaměřených na účinnost uvádějí následující procento pacientů, kteří dosáhli po užití vardenafilu úspěšné penetrace: psychogenní erektilní dysfunkce (77-87 %), smíšená erektilní dysfunkce (69-83 %), organická erektilní dysfunkce (64-75 %), starší pacienti (52-75 %), ischemická choroba srdeční (70-73 %), hyperlipidémie (62-73 %), chronické plicní onemocnění (74-78 %), deprese (59-69 %) a pacienti současně léčení antihypertenzivy (62-73 %).

Ve studii u nemocných s diabetes mellitus zlepšil vardenafil v dávkách 10 mg a 20 mg významně skóre erektilní funkce, schopnost dosažení erekce a její udržení po dobu dostatečně dlouhou k umožnění uspokojivého pohlavního styku a penilní rigiditu ve srovnání s placebem. Četnost odpovědi hodnocené jako schopnost dosáhnout a udržet erekci byla u pacientů, kteří dokončili 3měsíční léčbu, 61 % a 49 % po užívání dávky 10 mg vardenafilu, 64 % a 54 % po užívání dávky 20 mg vardenafilu ve srovnání s 36 % a 23 % pacientů užívajícími placebo.

V klinických studiích u nemocných po prostatektomii zlepšil vardenafil v dávkách 10 mg a 20 mg významně skóre erektilní funkce, schopnost dosažení erekce a její udržení po dobu dostatečně dlouhou k umožnění uspokojivého pohlavního styku a penilní rigiditu ve srovnání s placebem. Četnost odpovědi hodnocené jako schopnost dosáhnout a udržet erekci činila u pacientů, kteří

dokončili 3měsíční léčbu, 47 % a 37 % po užívání dávky 10 mg vardenafilu, 48 % a 34 % po užívání dávky 20 mg vardenafilu ve srovnání s 22 % a 10 % pacientů užívajícími placebo.

V klinické studii u pacientů s poraněním míchy za použití flexibilního dávkování zlepšil vardenafil signifikantně skóre erektilní funkce, schopnost dosažení erekce a její udržení po dobu dostatečně dlouhou k umožnění uspokojivého pohlavního styku a penilní rigiditu ve srovnání s placebem. Počet pacientů, u kterých došlo k návratu k normálnímu IIEF skóre ( $> 26$ ), byl u pacientů užívajících vardenafil 53 % ve srovnání s 9 % pacientů užívajícími placebo. Četnost odpovědi hodnocené jako schopnost dosáhnout a udržet erekci byla u pacientů, kteří dokončili 3měsíční léčbu, 76 % a 59 % u pacientů užívajících vardenafil ve srovnání se 41 % a 22 % u pacientů užívajících placebo, což bylo klinicky i statisticky signifikantní ( $p < 0,001$ ).

Bezpečnost a účinnost vardenafilu přetrvávaly v dlouhodobých studiích.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií u všech podskupin pediatrické populace v léčbě erektilní dysfunkce. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Bioekvivalenční studie ukázaly, že vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech není bioekvivalentní vardenafilu 10 mg potahované tablety; proto dispergovatelná forma nemá být užívána jako ekvivalent vardenafilu 10 mg potahované tablety.

#### Absorpce

U vardenafilu potahované tablety se vardenafil rychle vsřebává a u některých mužů je dosaženo maximální plazmatické koncentrace již 15 minut po perorálním užití. V 90 % případů je však dosaženo maximálních plazmatických koncentrací 30 až 120 minut (medián 60 minut) po perorálním podání nalačno. Průměrná absolutní biologická dostupnost po perorálním podání je 15 %. Po perorálním podání se hodnoty AUC a  $C_{max}$  vardenafilu zvyšují téměř úměrně s dávkou v celém doporučeném dávkovacím rozmezí (5 - 20 mg).

Při užití vardenafilu potahované tablety po tučném jídle (s obsahem 57 % tuku) dochází ke snížení rychlosti absorpce se zvýšením mediánu  $t_{max}$  o 1 hodinu a průměrným snížením  $C_{max}$  o 20 %. AUC vardenafilu není ovlivněna. Při užití po jídle s obsahem 30 % tuku nejsou v porovnání s užitím nalačno rychlost a rozsah absorpce ( $t_{max}$ ,  $C_{max}$  a AUC) ovlivněny.

Po podání vardenafilu 10 mg tablety dispergovatelné v ústech je vardenafil bez vody rychle absorbován. Medián doby do dosažení  $C_{max}$  se pohyboval mezi 45 a 90 minutami a byl obdobný nebo mírně opožděný (o 8 až 45 minut) oproti času, který byl zaznamenán pro potahované tablety. Následkem lokální orální absorpce malého množství přípravku v ústní dutině byla střední hodnota AUC vardenafilu zvýšena o 21 až 29 % (pacienti ve středním věku a starší pacienti s ED) nebo o 44 % (mladí zdraví dobrovolníci) po podání 10 mg tablet dispergovatelných v ústech oproti hodnotám, které byly zjištěny po podání potahovaných tablet. Nebyl zaznamenán žádný konzistentní rozdíl mezi středními hodnotami  $C_{max}$  tablet dispergovatelných v ústech a potahovaných tablet.

U subjektů, kteří užili vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech s velmi tučným jídlem, nebyl pozorován žádný vliv na  $t_{max}$  ani na AUC vardenafilu, zatímco  $C_{max}$  vardenafilu byla při jeho užití s jídlem snížena o 35 %. Na základě těchto výsledků je možné vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech užívat nezávisle na jídle.

Jestliže je vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech užíván s vodou, je AUC snížena o 29 %,  $C_{max}$  se nemění a medián  $t_{max}$  se zkrátí o 60 minut oproti užití bez vody. Vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech se musí užívat bez zapití tekutinou.



### Distribuce

Střední distribuční objem vardenafilu v ustáleném stavu činí 208 litrů, což svědčí o jeho distribuci do tkání.

Vardenafil a jeho hlavní cirkulující metabolit (M1) se váží ve vysoké míře na plazmatické bílkoviny (přibližně 95 % vardenafilu nebo M1). Vazba vardenafilu a M1 na plazmatické bílkoviny není závislá na celkové koncentraci léčiva.

Množství vardenafilu bylo měřeno v ejakulátu zdravých dobrovolníků 90 minut po podání. Na základě tohoto měření lze konstatovat, že se v ejakulátu pacientů neobjeví více než 0,00012 % podané dávky.

### Biotransformace

Vardenafil potahované tablety je metabolizován převážně v játrech pomocí izoformy 3A4 cytochromu P450 (CYP) a v menší míře také izoformami CYP3A5 a CYP2C.

Desethylací vardenafilu vzniká u lidí hlavní cirkulující metabolit (M1), který je dále metabolizován. Plazmatický eliminační poločas tohoto metabolitu je přibližně 4 hodiny. Určitá část metabolitu M1 se objevuje ve formě glukuronidu v systémové cirkulaci. Metabolit M1 vykazuje podobný profil selektivity vůči fosfodiesteráze jako vardenafil a jeho účinnost *in vitro* z hlediska inhibice fosfodiesterázy typu 5 je přibližně 28% ve srovnání s vardenafilem. K celkovému farmakologickému účinku tedy přispívá tento metabolit přibližně 7 %.

Střední hodnota terminálního poločasu vardenafilu se u pacientů, kteří užili vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech, pohybovala mezi 4-6 hodinami. Poločas eliminace metabolitu M1 se pohybuje mezi 3 až 5 hodinami, jako v případě mateřského přípravku.

### Eliminace

Celková tělesná clearance vardenafilu je 56 l/hod s výsledným terminálním poločasem přibližně 4-5 hodin. Po perorálním podání se vardenafil vylučuje ve formě metabolitů zejména stolicí (přibližně 91 - 95 % podané dávky) a v menší míře močí (přibližně 2 - 6 % podané dávky).

### Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

#### *Starší pacienti*

Ve srovnání se zdravými mladšími dobrovolníky (18 - 45 let) byla jaterní clearance vardenafilu u zdravých starších dobrovolníků (65 let a více) snížena. V průměru byla u starších mužů užívajících vardenafil potahované tablety ve srovnání s mladšími muži AUC zvýšena o 52 % a  $C_{max}$  o 34 % (viz bod 4.2).

U starších pacientů (ve věku 65 let a starších) byla hodnota AUC vardenafilu po užití vardenafilu tablety dispergovatelné v ústech zvýšena o 31 % až 39 % a hodnota  $C_{max}$  o 16 % až 21 % v porovnání s pacienty ve věku do 45 let. Během desetidenního podávání vardenafilu 10 mg tablety dispergovatelné v ústech jednou denně bylo zjištěno, že se vardenafil nekumuluje v plazmě ani u pacientů ve věku do 45 let ani u pacientů ve věku nad 65 let.

#### *Porucha funkce ledvin*

U dobrovolníků s mírným až středně těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu 30-80 ml/min) byla farmakokinetika vardenafilu podobná farmakokinetice vardenafilu u kontrolní skupiny s normální renální funkcí. U dobrovolníků s těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu <30 ml/min) byla ve srovnání s dobrovolníky bez renálního poškození průměrná AUC zvýšena o 21 % a průměrná  $C_{max}$  snížena o 23 %. Nebyla zaznamenána žádná statisticky významná korelace mezi clearancí kreatininu a expozicí vardenafilu (AUC a  $C_{max}$ ) (viz bod 4.2). U dialyzovaných pacientů nebyla farmakokinetika vardenafilu hodnocena (viz bod 4.3).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírným až středně těžkým jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace A a B) byla clearance vardenafilu snížena úměrně stupni jaterního poškození. U pacientů s mírným jaterním

poškozením (Child-Pughova klasifikace A) byla ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena průměrná AUC o 17 % a průměrná  $C_{\max}$  o 22 %. U pacientů se středně těžkým jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace B) byla ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena průměrná AUC o 160 % a průměrná  $C_{\max}$  o 133 % (viz bod 4.2). Farmakokinetika vardenafilu u pacientů s těžkým jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace C) nebyla hodnocena (viz bod 4.3).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

krospovidon  
magnesium-stearát  
mikrokrytalická celulóza  
koloidní bezvodý oxid křemičitý

#### Potah tablety:

makrogol 400  
hypromelosa  
oxid titaničitý (E171)  
žlutý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PP/Aluminium fóliové blistry v papírové skládačce po 2, 4, 8, 12 a 20 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Německo

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/03/248/009-012, 023

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 6. března 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 6. března 2008

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 10 mg vardenafilum (ve formě hydrochloridu).

Pomocné látky:

7,96 mg sorbitolu (E420) a 1,8 mg aspartamu (E951) v jedné tabletě dispergovatelné v ústech.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech.

Bílé kulaté tablety.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba erektilní dysfunkce u dospělých mužů. Erektlní dysfunkce je definována jako neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci dostatečnou pro uspokojivý pohlavní styk.

K dosažení účinku přípravku Levitra je nezbytná sexuální stimulace.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Přípravek Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech není bioekvivalentní přípravku Levitra 10 mg potahované tablety (viz bod 5.1). Maximální dávka pro přípravek Levitra tablety dispergovatelné v ústech je 10 mg/den.

#### *Použití u dospělých mužů*

Přípravek Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech se užívá dle potřeby přibližně 25 až 60 minut před sexuální aktivitou.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Starší muži (věk $\geq$ 65 let)*

U starších mužů není nutno upravovat dávkování. Zvýšení na maximální dávku 20 mg přípravku Levitra potahované tablety by však mělo být pečlivě zváženo v závislosti na individuální snášenlivosti (viz body 4.4 a 4.8).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace A) není přípravek Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech indikován k podání v rámci počáteční dávky.

Pacienti s mírným poškozením jaterní funkce by měli zahájit léčbu s přípravkem Levitra 5 mg potahované tablety. Podle účinnosti a snášenlivosti může být dávka postupně zvýšena pomocí přípravků Levitra 10 mg potahované tablety a Levitra 20 mg potahované tablety, nebo pomocí přípravku Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace B) je doporučovaná maximální dávka 10 mg přípravku Levitra potahované tablety (viz bod 5.2).

Přípravek Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech není určen k použití u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace B a C; viz bod 4.3).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba žádná úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) by mělo být zvaženo podání počáteční dávky 5 mg přípravku Levitra potahované tablety. Podle účinnosti a snášenlivosti může být dávka zvýšena pomocí přípravků Levitra 10 mg potahované tablety a Levitra 20 mg potahované tablety, nebo přípravku Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech. Přípravek Levitra tablety dispergovatelné v ústech není určen pro pacienty v terminálním stádiu selhání ledvin (viz bod 4.3).

#### *Děti a mladiství*

Tablety dispergovatelné v ústech Levitra nejsou indikovány pro jedince mladší než 18 let. Neexistuje žádná relevantní indikace k použití tablet dispergovatelných v ústech Levitra u dětí a dospívajících.

#### Použití u pacientů užívajících další léčivé přípravky

##### *Současné užívání se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP 3A4*

V případě současného užívání středně silných nebo silných inhibitorů CYP 3A4 je třeba dávku vardenafilu upravit (viz bod 4.5).

#### Způsob podání

Perorální podání.

Tableta dispergovatelná v ústech se dá na jazyk, kde se rychle rozpustí a následně se spolkne. Tableta přípravku Levitra dispergovatelná v ústech se nesmí zapíjet, musí být použita okamžitě po vyjmutí z blistru.

Tablety Levitra dispergovatelné v ústech se mohou používat nezávisle na jídle.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Současné užívání vardenafilu s nitráty, nebo s látkami schopnými uvolňovat oxid dusnatý (např. amylnitrit) v jakékoli formě, je kontraindikováno (viz body 4.5 a 5.1).

Přípravek Levitra je kontraindikován u pacientů se ztrátou zraku jednoho oka v důsledku neareritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) bez ohledu na to, zda k této příhodě došlo v souvislosti s předchozím užíváním inhibitorů fosfodiesterázy 5 (PDE5) či nikoliv (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky k léčbě erektilní dysfunkce by obecně neměly být užívány muži, pro které není sexuální aktivita vhodná (např. pacienti s těžkým kardiovaskulárním onemocněním jako je nestabilní angina pectoris nebo těžké srdeční selhání [III. nebo IV. stupně dle NYHA klasifikace]).

U následujících skupin pacientů nebyla bezpečnost vardenafilu hodnocena, a proto je u nich jeho použití kontraindikováno až do doby, než budou k dispozici další informace:

- těžká porucha funkce jater (Child-Pughova klasifikace C),
- selhání ledvin v terminální fázi, vyžadující hemodialýzu,
- hypotenze (krevní tlak <90/50 mmHg),
- cévní mozková příhoda nebo infarkt myokardu v nedávné době (v posledních 6 měsících),
- nestabilní angina pectoris a hereditární degenerativní poškození sítnice jako např. retinitis pigmentosa v anamnéze.

Současné užívání vardenafilu se silnými inhibitory CYP3A4 ketokonazolem a itraconazolem (v perorální formě) je kontraindikováno u mužů starších 75 let.

Současné užívání vardenafilu s inhibitory HIV proteáz jako jsou ritonavir a indinavir je kontraindikováno vzhledem k tomu, že se jedná o silné inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5).

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Před rozhodnutím o farmakologické léčbě je třeba zjistit anamnézu a provést fyzikální vyšetření pacienta k určení diagnózy erektilní dysfunkce a ke stanovení její možné příčiny.

Před zahájením jakékoli léčby erektilní dysfunkce by měl lékař zhodnotit kardiovaskulární stav pacienta, neboť sexuální aktivita může být spojena s určitým stupněm kardiovaskulárního rizika (viz bod 4.3). Vardenafil má vazodilatační účinky vedoucí k mírnému a přechodnému snížení krevního tlaku (viz bod 5.1). Pacienti s obstrukcí výtokové části levé komory, např. s aortální stenózou nebo idiopatickou hypertrofickou subaortální stenózou, mohou být citliví na účinek vazodilatací včetně inhibitorů fosfodiesterázy typu 5.

Léčivé přípravky určené k léčbě erektilní dysfunkce by měly být používány s opatrností u pacientů s anatomickou deformací penisu (jako je angulace, kavernózní fibróza nebo Peyronieho choroba) nebo u pacientů s onemocněními, která mohou predisponovat k priapismu (např. pacienti se srpkovitou anémií, mnohočetným myelomem nebo leukémií).

Bezpečnost a účinnost použití tablet Levitra dispergovatelných v ústech v kombinaci s potahovanými tabletami Levitra nebo s dalšími způsoby léčby erektilní dysfunkce, nebyly hodnoceny. Použití těchto kombinací se proto nedoporučuje.

Snášlivost maximální dávky 20 mg přípravku Levitra potahované tablety může být u starších pacientů (věk  $\geq$  65 let) snižena (viz body 4.2 a 4.8).

##### *Současné užívání s alfablokátory*

Současné užívání alfablokátorů a vardenafilu může vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzi, neboť obě látky patří mezi vazodilatancia. Současná léčba vardenafilem by měla být zahájena pouze v případě, že je pacient na léčbě alfablokátory stabilizován. U pacientů, kteří jsou stabilizováni na léčbě alfablokátory, by měla být léčba vardenafilem zahájena podáním přípravku Levitra 5 mg potahované tablety v nejnižší doporučené počáteční dávce 5 mg. Pacienti, léčení alfablokátory nesmějí přípravek Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech užívat při počáteční dávce. S tamsulosinem nebo s alfuzosinem může být vardenafil podáván kdykoli. Při podávání s ostatními alfablokátory je vhodné zvážit časový odstup v užití léčiv, pokud je vardenafil předepisován současně (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají optimální dávku vardenafilu, by měla být zahájena léčba alfablokátorem v nejnižší dávce. Postupné zvyšování dávky alfablokátoru může být u pacientů užívajících vardenafil spojeno s dalším snížením krevního tlaku.

##### *Současné užívání s inhibitory CYP3A4*

Současné užívání vardenafilu se silnými inhibitory CYP 3A4 (jako jsou itraconazol a ketokonazol (v perorální formě) vede k výraznému zvýšení plazmatických koncentrací vardenafilu, a proto je vhodné se této kombinaci vyhnout (viz body 4.5 a 4.3).

Úprava dávkování vardenafilu může být nezbytná při současném užívání se středně silnými inhibitory CYP3A4 jako jsou např. erytromycin nebo klaritromycin (viz body 4.5 a 4.2).

Zvýšení plazmatických hladin vardenafilu lze očekávat při současném požití grapefruitu nebo grapefruitové šťávy. Této kombinaci je vhodné se vyhnout (viz bod 4.5).

### *Vliv na QTc interval*

Jednorázová perorální dávka 10 mg a 80 mg vardenafilu vedla k prodloužení intervalu QTc v průměru o 8 msec, respektive o 10 msec. Při podání jednorázové dávky 10 mg vardenafilu současně se 400 mg gatifloxacinu, což je léčivá látka se srovnatelným účinkem na QT, došlo k dalšímu prodloužení intervalu QTc o 4 msec ve srovnání s podáním této léčivé látky samostatně. Klinický význam těchto změn intervalu QT není znám (viz bod 5.1).

Klinický význam tohoto nálezu není znám a nelze jej zevšeobecňovat na všechny pacienty za všech okolností, neboť účinek bude záviset na aktuálních individuálních rizikových faktorech a vnímavosti každého pacienta. U pacientů s významnými rizikovými faktory, jako jsou např. hypokalémie, vrozené prodloužení intervalu QT, současné podávání antiarytmik třídy IA (např. chinidin, prokainamid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol) je lépe se vyvarovat podávání léčiv, která mohou prodlužovat QTc interval, včetně vardenafilu.

### *Vliv na zrak*

V souvislosti s užíváním přípravku Levitra a dalších inhibitorů PDE5 byly hlášeny poruchy zraku a případy nearteritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION). Pacient má být informován, že v případě vzniku náhlé poruchy zraku musí přestat užívat přípravek Levitra a musí se ihned poradit s lékařem (viz bod 4.3).

### *Vliv na krvácení*

*In vitro* studie s lidskými trombocyty prokázaly, že vardenafil nemá sám o sobě antiagregační účinek, avšak při vysokých (supraterapeutických) koncentracích zvyšuje antiagregační účinek nitroprusidu sodného (látka schopná uvolňovat oxid dusnatý). U lidí neměl vardenafil samotný ani v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou žádný vliv na dobu krvácivosti (viz bod 4.5). K dispozici nejsou žádné informace o bezpečnosti podání vardenafilu pacientům s poruchami krvácivosti ani pacientům s aktivní vředovou chorobou. Těmto pacientům by měl být proto vardenafil podáván pouze po pečlivém zvážení poměru rizika k prospěchu léčby.

### Aspartam

Přípravek Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech obsahuje aspartam, který jako zdroj fenylalaninu, může být škodlivý pro jedince s fenylketonurií.

### Sorbitol

Přípravek Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech obsahuje sorbitol. Pacienti se vzácnou vrozenou poruchou snášenlivosti fruktózy by přípravek Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech užívat neměli.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Účinky jiných léčiv na vardenafil

#### *In vitro studie*

Vardenafil je metabolizován v játrech zejména izoformou 3A4 cytochromu P450 (CYP) a v menší míře izoformami CYP3A5 a CYP2C. Inhibitory těchto izoenzymů mohou tedy snižovat clearance vardenafilu.

#### *In vivo studie*

Současné podávání inhibitoru HIV proteáz indinaviru (800 mg 3x denně), silného inhibitoru CYP3A4, s vardenafilem (10 mg) vedlo k 16násobnému zvýšení AUC vardenafilu a 7násobnému zvýšení  $C_{max}$  vardenafilu. Za 24 hodin klesly plazmatické hladiny vardenafilu přibližně na 4% maximálních plazmatických hladin ( $C_{max}$ ).

Současné podávání vardenafilu s ritonavirem (600 mg 2x denně) vedlo k 13násobnému zvýšení  $C_{max}$  vardenafilu a 49násobnému zvýšení AUC<sub>0-24</sub> vardenafilu, jestliže byl vardenafil podáván v dávce 5 mg. K této interakci dochází v důsledku blokady jaterního metabolismu přípravku Levitra ritonavirem, vysoce účinným CYP3A4 inhibitorem, který inhibuje také CYP2C9. Ritonavir významně prodlužuje poločas přípravku vardenafil na 25,7 hodin (viz bod 4.3).

Při současném podávání ketokonazolu (200 mg), silného inhibitoru CYP3A4, s vardenafilem (5 mg), došlo k 10násobnému zvýšení AUC vardenafilu a 4násobnému zvýšení  $C_{max}$  vardenafilu (viz bod 4.4).

Ačkoli specifické interakční studie nebyly prováděny, lze předpokládat, že při současném podávání dalších silných inhibitorů CYP3A4 (jako je itraconazol) budou plazmatické hladiny vardenafilu srovnatelné s hladinami dosaženými při podávání ketokonazolu. Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 jako jsou itraconazol a ketokonazol (k perorálnímu podání) je vhodné se vyvarovat (viz body 4.3 a 4.4). U mužů starších 75 let je současné podávání vardenafilu s itraconazolem nebo ketokonazolem kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné podávání inhibitoru CYP3A4 erytromycinu (500 mg 3x denně) s vardenafilem (5 mg) vedlo ke 4násobnému zvýšení AUC vardenafilu a 3násobnému zvýšení jeho  $C_{max}$ . Ačkoli specifické interakční studie nebyly provedeny, lze předpokládat, že současné podávání s klaritromycinem bude mít na AUC a  $C_{max}$  vardenafilu podobné účinky. Při současném užívání se středně silnými inhibitory CYP3A4 jako jsou erytromycin a klaritromycin může být nezbytná úprava dávky vardenafilu (viz body 4.2 a 4.4).

U zdravých dobrovolníků nemělo podávání nespecifického inhibitoru cytochromu P450 cimetidinu (400mg 2x denně) zároveň s vardenafilem (20 mg) žádný vliv na AUC a  $C_{max}$  vardenafilu.

Grapefruitová šťáva, slabý inhibitor metabolismu prostřednictvím CYP3A4 ve střevní stěně, může způsobit mírné zvýšení plazmatických hladin vardenafilu (viz bod 4.4).

Farmakokinetika vardenafilu (20 mg) nebyla ovlivněna současným podáváním antagonisty H<sub>2</sub>-receptorů ranitidinu (150 mg 2x denně), digoxinu, warfarinu, glibenklamidu, požitím alkoholu (průměrná maximální hladina alkoholu v krvi 73 mg/dl) ani podáním jednorázové dávky antacida (hydroxid hořečnatý/hydroxid hlinitý).

Ačkoli nebyly prováděny specifické interakční studie se všemi léčivými, populační farmakokinetická analýza neprokázala žádný účinek na farmakokinetiku vardenafilu při současném užívání následujících léčiv: kyselina acetylsalicylová, ACE-inhibitory, beta-blokátory, slabé inhibitory CYP3A4, diuretika a antidiabetika (deriváty sulfonylurey a metformin).

#### Účinky vardenafilu na jiná léčiva

Neexistují žádné údaje o interakcích vardenafilu s nespecifickými inhibitory fosfodiesterázy jako jsou např. teofylin nebo dipyridamol.

#### *In vivo studie*

Ve studii s 18ti zdravými dobrovolníky nebylo pozorováno prohloubení hypotenzního účinku sublinguálního nitroglycerinu (0,4 mg) při podání vardenafilu (10 mg) v různém časovém intervalu (1 hodina až 24 hodin) před užitím dávky nitroglycerinu. U zdravých jedinců středního věku prohlubuje vardenafil, ve formě potahovaných tablet, v dávce 20 mg hypotenzní účinek sublinguálního nitroglycerinu (0,4 mg) podaného 1 a 4 hodiny po užití vardenafilu. Žádný účinek na krevní tlak nebyl pozorován při užití nitroglycerinu 24 hodin po podání jednotlivé dávky 20 mg vardenafilu, ve formě potahovaných tablet. Neexistují však informace o možném prohloubení hypotenzního účinku nitrátů působením vardenafilu u nemocných, a proto je současné užívání přípravku Levitra tablety dispergovatelné v ústech a nitrátů kontraindikováno (viz bod 4.3).

Nikorandil je sloučenina složená z otvírače kaliového kanálu a nitrátu. V důsledku přítomnosti nitrátové komponenty může docházet k závažným interakcím s vardenafilem.

Vzhledem k tomu, že monoterapie alfablokátory může způsobit výrazné snížení krevního tlaku, zejména posturální hypotenzi a synkopu, byly provedeny interakční studie s vardenafilem. Ve dvou interakčních studiích se zdravými normotenzními dobrovolníky byla po rychlé titraci alfablokátorů tamsulosinu a terazosinu na vysoké dávky při současném podání s vardenafilem zaznamenána



hypotenze (v některých případech symptomatická) u signifikantního počtu subjektů. U jedinců léčených terazosinem byla hypotenze pozorována častěji, když byl vardenafil podáván současně s terazosinem, než když byl mezi podáním léčiv časový interval 6 hodin.

Na základě výsledků interakčních studií prováděných s vardenafilem u pacientů s benigní hyperplazií prostaty (BPH) při stabilizované léčbě tamsulosinem, terazosinem nebo alfuzosinem bylo zjištěno:

- Když byl vardenafil podáván v dávkách 5, 10 nebo 20 mg při již zavedené stabilizované léčbě tamsulosinem, nedošlo k symptomatickému snížení krevního tlaku, u 3 z 21 léčených jedinců však bylo zaznamenáno přechodné snížení systolického krevního tlaku ve stoje na méně než 85 mmHg.
- Když byl vardenafil v dávce 5 mg podáván současně s terazosinem v dávkách 5 mg nebo 10 mg, byla u jednoho z 21 pacientů zaznamenána symptomatická posturální hypotenze. Hypotenze nebyla pozorována, jestliže byl mezi podáním vardenafilu v dávce 5 mg a podáním terazosinu dodržen interval 6 hodin.
- Když byl vardenafil (potahované tablety) podáván v dávkách 5 nebo 10 mg při stabilizované léčbě alfuzosinem, nedošlo při porovnání s placebem k žádnému symptomatickému snížení krevního tlaku.

Současná léčba by tedy měla být zahájena pouze tehdy, když je pacient stabilizován na léčbě alfablokátory. U pacientů, kteří jsou stabilizováni na léčbě alfablokátory, by měla být léčba vardenafilem zahájena nejnižší doporučenou počáteční dávkou 5 mg. S tamsulosinem a alfuzosinem může být Levitra podávána kdykoli. Při podávání s ostatními alfablokátory se doporučuje časový odstup v užití léčiv, pokud je vardenafil předepisován současně (viz bod 4.4).

U pacientů léčených alfa blokátory nemá být přípravek Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech užíván při počáteční dávce (viz bod 4.4).

Žádné významné interakce nebyly prokázány při současném podání warfarinu (25 mg), který je metabolizován prostřednictvím CYP2C9 nebo digoxinu (0,375 mg) s vardenafilem (20 mg ve formě potahovaných tablet). Relativní biologická dostupnost glibenklamidu (3,5 mg) nebyla současným užitím vardenafilu (20 mg) ovlivněna. Ve specifické studii, ve které byl pacientům s hypertenzí podáván vardenafil (20 mg) zároveň s nifedipinem v lékové formě s prodlouženým uvolňováním (30 mg nebo 60 mg), došlo u pacientů k přídatnému snížení systolického krevního tlaku o 6 mmHg a diastolického krevního tlaku o 5 mmHg při měření krevního tlaku v poloze vleže na zádech a ke zvýšení tepové frekvence o 4 tepy za minutu.

Při užití vardenafilu (20 mg potahovaných tablet) s alkoholem (průměrná maximální hladina alkoholu v krvi 73 mg/dl) neprohluboval vardenafil účinek alkoholu na krevní tlak a tepovou frekvenci a farmakokinetika vardenafilu nebyla ovlivněna.

Vardenafil (10 mg) nepotencoval prodloužení doby krvácivosti vyvolané kyselinou acetylsalicylovou (2x 81 mg).

#### **4.6 Plodnost, těhotenství a kojení**

Přípravek Levitra není určen k podáváním ženám. Neexistují žádné studie hodnotící použití vardenafilu u těhotných žen.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

V průběhu klinických studií s vardenafilem byly hlášeny závratě a poruchy vidění, a proto by pacienti měli znát svou reakci na tablety dispergovatelné v ústech Levitra dříve, než budou řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny při podávání přípravků Levitra ve formě potahovaných tablet nebo 10 mg tablet dispergovatelných v ústech v rámci klinických studií, byly obvykle mírné až střední intenzity. Nejčastějšími nežádoucími účinky, objevujícími se u  $\geq 10\%$  pacientů, byly bolesti hlavy.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle frekvence vyjádřené dle terminologie MedDRA: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1000$ ), četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé frekvenční skupiny jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Byly zaznamenány následující nežádoucí účinky:

| Třídy orgánových systémů                   | Velmi časté ( $\geq 1/10$ ) | Časté ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ) | Méně časté ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )   | Vzácné ( $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$ )                          | Není známo (z dostupných údajů nelze určit)                                  |
|--|-----------------------------|-----------------------------------|--|---|--|
| Infekce a infestace                        |                             |                                   |  | Zánět spojivek  |  |
| Poruchy imunitního systému                 |                             |                                   | Alergický otok a angioedém   | Alergická reakce  |  |
| Psychiatrické poruchy                      |                             |                                   | Poruchy spánku   | Úzkost  |  |
| Poruchy nervového systému                  | Bolest hlavy                | Závratě                           | Somnolence<br>Parestézie a dysestézie  | Synkopy<br>Záchvaty<br>Amnézie                                    |  |
| Poruchy oka                                |                             |                                   | Poruchy zraku<br>Oční hyperemie<br>Poruchy barevného vidění<br>Bolest očí a další nepříjemné pocity v oku<br>Fotofobie | Zvýšení nitroočního tlaku<br>Zvýšené slzení                       | Nearteriitická přední ischemická neuropatie optického nervu<br>Poruchy zraku |
| Poruchy ucha a labyrintu                   |                             |                                   | Tinitus<br>Závrať  |   | Náhlá hluchota   |
| Srdeční poruchy                            |                             |                                   | Tachykardie<br>Palpitace   | Infarkt myokardu<br>Angina pectoris<br>Ventrikulární tachyarytmie |  |
| Cévní poruchy                              |                             | Návaly horka                      |  | Hypertenze<br>Hypotenze   |  |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy |                             | Nosní kongesce                    | Dušnost<br>Kongesce dutin  | Epistaxe  |  |

| Třídy orgánových systémů                             | Velmi časté (≥ 1/10) | Časté (≥1/100 a <1/10) | Méně časté (≥1/1000 a <1/100)  | Vzácné (≥1/10 000 a <1/1000)     | Není známo (z dostupných údajů nelze určit) |
|--|----------------------|------------------------|--|----------------------------------|---|
| Gastrointestinální poruchy                           |                      | Dyspepsie              | Gastroezofageální refluxní choroba<br>Gastritida<br>Gastrointestinální a abdominální bolest<br>Průjem<br>Zvracení<br>Nevolnost<br>Sucho v ústech |                                  |   |
| Poruchy jater a žlučových cest                       |                      |                        | Zvýšení transamináz  | Zvýšení gama-glutamyltransferázy |   |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně                        |                      |                        | Erytém<br>Vyrážka  | Fotosenzitivní reakce            |   |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně |                      |                        | Zvýšení kreatinfosfokinázy<br>Myalgie<br>Bolest zad<br>Zvýšený svalový tonus a křeče   |                                  |   |
| Poruchy ledvin a močových cest                       |                      |                        |  |                                  | Hematurie                                   |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                 |                      |                        | Zvýšená erekce   | Priapismus                       | Penilní hemorhagie<br>Hemosperma            |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace            |                      |                        | Pocit indispozice  | Bolest na prsou                  |   |

Penilní hemorhagie, hemosperma a hematurie byly hlášeny v klinických studiích a ze spontánních peregistračních údajů při použití inhibitorů PDE5, včetně vardenafilu.

Při užívání dávky 20 mg přípravku Levitra potahované tablety byla u starších pacientů (≥ 65 let) zaznamenána vyšší frekvence bolestí hlavy (16,2 % oproti 11,8 %) a závratí (3,7 % oproti 0,7 %) ve srovnání s mladšími pacienty (<65 let).

U pacientů s hypertenzí v anamnéze byla obecně pozorována mírně zvýšená incidence nežádoucích účinků (obzvláště „závratí“).

#### Postmarketingová hlášení dalších léčivých přípravků této skupiny

##### *Cévní poruchy*

Ve sledování po uvedení na trh u jiného přípravku této skupiny byly v časové souvislosti s podáním hlášeny závažné kardiovaskulární příhody zahrnující cerebrovaskulární krvácení, náhlou srdeční smrt, tranzitorní ischemickou ataku, nestabilní anginu pectoris a komorovou arytmií.

##### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v dodatku V.**

## 4.9 Předávkování

Ve studiích s užitím jednorázové dávky zdravými dobrovolníky byly tolerovány dávky vardenafilu (ve formě potahovaných tablet) až do výše 80 mg za den, aniž by byly zaznamenány závažné nežádoucí účinky.

Při užívání vardenafilu ve vyšších dávkách a častěji než bylo doporučeno (40 mg 2x denně) byly hlášeny silné bolesti zad. Tento nežádoucí účinek nebyl spojen se svalovou nebo neurologickou toxicitou.

V případech předávkování je třeba podle potřeby provést standardní podpůrná opatření. Nelze předpokládat, že by hemodialýza urychlila clearance vardenafilu, neboť se vardenafil váže ve vysoké míře na plazmatické bílkoviny a není významně vylučován močí.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologikum, léčivý přípravek používaný k léčbě erektilní dysfunkce, ATC kód: G04B E09

Vardenafil je perorální léčivo určené ke zlepšení erektilní funkce u mužů s erektilní dysfunkcí. Za přirozených podmínek, tj. při sexuální stimulaci, obnovuje poškozenou erektilní funkci zvýšením přítoku krve do penisu.

Erekcce penisu představuje hemodynamický proces. Při sexuální stimulaci dochází k uvolnění oxidu dusnatého. Oxid dusnatý aktivuje enzym guanylátcyklázu, což vede ke zvýšeným hladinám cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP) v kavernózních tělesech. Výsledkem je relaxace hladkého svalstva kavernózních těles, umožňující zvýšený přítok krve do penisu. Hladina cGMP je regulována rychlostí jeho syntézy cestou guanylátcyklázy a rychlostí jeho degradace cestou cGMP hydrolyzujících fosfodiesteráz (PDE).

Vardenafil je velmi účinný a selektivní inhibitor cGMP specifické fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), nejvíce zastoupené PDE v lidských kavernózních tělesech. Vardenafil významně zvyšuje účinek endogenního oxidu dusnatého v kavernózních tělesech inhibicí PDE5. Po uvolnění oxidu dusnatého v důsledku sexuální stimulace vede vardenafilem vyvolaná inhibice PDE5 ke zvýšení hladin cGMP v kavernózních tělesech. Sexuální stimulace je tedy pro příznivý terapeutický účinek vardenafilu nezbytná.

Studie *in vitro* prokázaly, že vardenafil má silnější účinek na PDE5 než na další známé fosfodiesterázy (>15x vyšší než na PDE6, >130x vyšší než na PDE1, >300x vyšší než na PDE11 a >1000x vyšší než na PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 a PDE10).

Ve studii, která použila k hodnocení penilní pletyzmografie (RigiScan), vedlo podání vardenafilu v dávce 20 mg u některých pacientů k erekci dostatečné pro penetraci (60% rigidita při RigiScanu) již 15 minut po užití dávky. Celková odpověď na vardenafil dosáhla u těchto pacientů signifikantní významnosti ve srovnání s placebem 25 minut po užití.

Vardenafil působí mírné a přechodné snížení krevního tlaku, které ve většině případů nemá klinické účinky. Ve srovnání s placebem došlo k průměrnému maximálnímu snížení krevního tlaku měřenému vleže na zádech o 6,9 mmHg po dávce 20 mg vardenafilu a o 4,3 mmHg po dávce 40 mg vardenafilu. Tento účinek je v souladu s vazodilatačním účinkem inhibitorů PDE5 a vzniká pravděpodobně v důsledku zvýšení hladin cGMP v buňkách hladké svaloviny cév. Jednorázové ani opakované perorální dávky vardenafilu až do výše 40 mg nevyvolávaly u zdravých dobrovolníků žádné klinicky významné změny na EKG.

Ve dvojité zaslepené, zkřížené, randomizované studii s podáním jednotlivé dávky provedené u 59 zdravých mužů byl porovnáván vliv vardenafilu (10 mg a 80 mg), sildenafilu (50 mg a 400 mg) a placebo na QT interval. Moxifloxacin (400 mg) byl použit jako aktivní vnitřní kontrola. Vliv na QT interval byl měřen jednu hodinu po podání dávky (průměrná hodnota  $t_{max}$  vardenafilu). Hlavním cílem studie bylo vyloučení prodloužení intervalu QTc o více než 10 msec (tj. prokázat chybění účinku) po podání jednotlivé 80 mg perorální dávky vardenafilu ve srovnání s placebem, měřeno pomocí změny v korekčním vzorci dle Fridericii ( $QTcF=QT/RR1/3$ ) od bazální hodnoty k hodnotě měřené 1 hodinu po podání dávky. Výsledky po podání vardenafilu prokázaly prodloužení QTc (Fridericia) o 8 msec (90% CI: 6-9) a o 10 msec (90% CI: 8-11) při podání dávek 10 mg a 80 mg ve srovnání s placebem a prodloužení QTci o 4 msec (90% CI:3-6) a o 6 msec (90% CI:4-7) při podání dávek 10 mg a 80 mg ve srovnání s placebem, měřeno jednu hodinu po podání dávky. V době  $t_{max}$  byla pouze průměrná hodnota změny QTcF vardenafilu v dávce 80 mg mimo limit stanovený pro studii (průměr 10 msec, 90% CI 8-11). Při použití individuálního korekčního vzorce nebyla žádná hodnota mimo limit. V samostatné postmarketinkové studii, které se účastnilo 44 zdravých dobrovolníků, byly podávány jednorázové dávky 10 mg vardenafilu nebo 50 mg sildenafilu současně s 400 mg gatifloxacinu, což je léčivo se srovnatelným účinkem na QT. Podání vardenafilu i sildenafilu vedlo k prodloužení intervalu QTc (dle Frederici), a to o 4 msec při podání vardenafilu a o 5 msec při podání sildenafilu ve srovnání s podáním těchto léčiv samostatně. Skutečný klinický význam těchto změn intervalu QT není znám.

#### Další informace o klinických studiích s vardenafilem 10 mg tablety dispergovatelné v ústech

Účinnost a bezpečnost vardenafilu 10 mg tablety dispergovatelné v ústech byly separátně demonstrovány na širokém spektru populace v rámci dvou studií, kterých se účastnilo 701 randomizovaných pacientů s erektilní dysfunkcí, kteří byli léčeni po dobu až 12 týdnů. Pacienti byli rozděleni do předdefinovaných skupin, skupiny byly tvořeny staršími pacienty (51%), pacienty s diabetes mellitus v anamnéze (29%), pacienty s dyslipidemií (39%) a hypertenzí (40%).

Ze společných dat získaných ze dvou studií s vardenafilem 10 mg tablety dispergovatelné v ústech, bylo skóre IIEF-EF významně vyšší pro vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech v porovnání s placebem.

V 71% případů ze všech pokusů o sexuální styk, které byly zaznamenány v rámci klinických studií došlo k úspěšné penetraci, oproti 44 % ve skupině s placebem. Tyto výsledky se také odrážely v jednotlivých podskupinách, kde ze všech zaznamenaných pokusů o sexuální styk došlo k úspěšné penetraci u 65% starších pacientů, 63% pacientů s diabetes mellitus, 66% pacientů s dyslipidemií v anamnéze a 70% pacientů s hypertenzí.

U pacientů, kteří užili vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech, bylo přibližně 63% všech zaznamenaných pokusů o sexuální styk úspěšných, pokud jde o udržení erekce, v porovnání s placebo skupinou, kde bylo úspěšných pouze 26% ze všech pokusů o sexuální styk. V předdefinovaných skupinách bylo po užití vardenafilu 10 mg tablety dispergovatelné v ústech 57% (u starších pacientů), 56% (u pacientů s diabetes mellitus), 59% (u pacientů s dyslipidemií v anamnéze) a 60% u pacientů s hypertenzí ze všech pokusů o sexuální styk úspěšných, pokud jde o udržení erekce.

#### Další informace o klinických studiích

V klinických studiích byl vardenafil podáván více než 17 000 mužům s erektilní dysfunkcí (ED) ve věku 18– 89 let, mnozí z nich trpěli četnými dalšími chorobami. Více než 2 500 pacientů bylo léčeno vardenafilem 6 měsíců nebo déle. Více než 900 z těchto pacientů bylo léčeno 1 rok nebo déle. Zastoupeny byly následující skupiny pacientů: starší pacienti (22 %), pacienti s hypertenzí (35 %), pacienti s diabetes mellitus (29 %), pacienti s ischemickou chorobou srdeční a dalšími kardiovaskulárními chorobami (7 %), pacienti s chronickým plicním onemocněním (5 %), s hyperlipidemií (22 %), depresí (5 %) a pacienti po radikální prostatektomii (9 %). Následující skupiny pacientů nebyly v klinických studiích dostatečně zastoupeny: staří pacienti (>75 let, 2,4 %) a pacienti s určitými kardiovaskulárními chorobami (viz bod 4.3). Žádné klinické studie nebyly prováděny u pacientů s onemocněním CNS (kromě poranění míchy), u pacientů s těžkou poruchou renálních nebo hepatálních funkcí, u pacientů po operaci pánve (s výjimkou nervy šetřící prostatektomie) nebo po

poranění pánve nebo po pánevní radioterapii a u nemocných se sníženou sexuální touhou nebo u pacientů s anatomickou deformací penisu.

Ve všech pilotních studiích vedla léčba vardenafilem ke zlepšení erektilní funkce ve srovnání s placebem. U malého počtu pacientů, kteří se pokusili o pohlavní styk ještě po čtyřech až pěti hodinách po užití dávky, byla incidence úspěšné penetrace a udržení erekce významně vyšší než u placeba.

Ve studiích s fixní dávkou (potahovaných tablet), které trvaly déle než 3 měsíce, byla v široké populaci pacientů s erektilní dysfunkcí zaznamenána úspěšná penetrace (SEP 2) u 68 % pacientů po dávce 5 mg, u 76 % pacientů po dávce 10 mg a u 80 % pacientů po dávce 20 mg ve srovnání se 49 % pacientů užívajícími placebo. Schopnost udržet erekci (SEP 3) v této široké populaci pacientů s ED činila 53 % po dávce 5 mg, 63 % po dávce 10 mg a 65 % po dávce 20 mg ve srovnání s 29 % pacientů, kteří užívali placebo.

Údaje získané ze všech velkých klinických studií zaměřených na účinnost uvádějí následující procento pacientů, kteří dosáhli po užití vardenafilu úspěšné penetrace: psychogenní erektilní dysfunkce (77-87 %), smíšená erektilní dysfunkce (69-83 %), organická erektilní dysfunkce (64-75 %), starší pacienti (52-75 %), ischemická choroba srdeční (70-73 %), hyperlipidémie (62-73 %), chronické plicní onemocnění (74-78 %), deprese (59-69 %) a pacienti současně léčení antihypertenzivy (62-73 %).

Ve studii u pacientů s diabetes mellitus zlepšil vardenafil v dávkách 10 mg a 20 mg významně skóre erektilní funkce, schopnost dosažení erekce a její udržení po dobu dostatečně dlouhou k umožnění uspokojivého pohlavního styku a penilní rigiditu ve srovnání s placebem. Četnost odpovědi hodnocené jako schopnost dosáhnout a udržet erekci byla u pacientů, kteří dokončili 3měsíční léčbu, 61 % a 49 % po užívání dávky 10 mg vardenafilu, 64 % a 54 % po užívání dávky 20 mg vardenafilu ve srovnání s 36 % a 23 % pacientů užívajícími placebo.

V klinických studiích u pacientů po prostatektomii zlepšil vardenafil v dávkách 10 mg a 20 mg významně skóre erektilní funkce, schopnost dosažení erekce a její udržení po dobu dostatečně dlouhou k umožnění uspokojivého pohlavního styku a penilní rigiditu ve srovnání s placebem. Četnost odpovědi hodnocené jako schopnost dosáhnout a udržet erekci činila u pacientů, kteří dokončili 3měsíční léčbu, 47 % a 37 % po užívání dávky 10 mg vardenafilu, 48 % a 34 % po užívání dávky 20 mg vardenafilu ve srovnání s 22 % a 10 % pacientů užívajícími placebo.

V klinické studii u pacientů s poraněním míchy za použití flexibilního dávkování zlepšil vardenafil významně skóre erektilní funkce, schopnost dosažení erekce a její udržení po dobu dostatečně dlouhou k umožnění uspokojivého pohlavního styku a penilní rigiditu ve srovnání s placebem. Počet pacientů, u kterých došlo k návratu k normálnímu IIEF skóre (> 26), byl u pacientů užívajících vardenafil 53 % ve srovnání s 9 % pacientů užívajícími placebo. Četnost odpovědi hodnocené jako schopnost dosáhnout a udržet erekci byla u pacientů, kteří dokončili 3měsíční léčbu, 76 % a 59 % u pacientů užívajících vardenafil ve srovnání se 41 % a 22 % u pacientů užívajících placebo, což bylo klinicky i statisticky významné ( $p < 0,001$ ).

Bezpečnost a účinnost vardenafilu přetrvávaly v dlouhodobých studiích.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií u všech podskupin pediatrické populace v léčbě erektilní dysfunkce. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bioekvivalenční studie ukázaly, že vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech není bioekvivalentní vardenafilu 10 mg potahované tablety; proto dispergovatelná forma nemá být užívána jako ekvivalent vardenafilu 10 mg potahované tablety.

### Absorpce

V případě vardenafilu potahované tablety se vardenafil rychle vstřebává a u některých mužů je dosaženo maximální plazmatické koncentrace již 15 minut po perorálním užití. V 90 % případů je však dosaženo maximálních plazmatických koncentrací 30 až 120 minut (medián 60 minut) po perorálním podání nalačno. Průměrná absolutní biologická dostupnost po perorálním podání je 15 %. Po perorálním podání se hodnoty AUC a  $C_{\max}$  vardenafilu zvyšují téměř úměrně s dávkou v celém doporučeném dávkovacím rozmezí (5 - 20 mg).

Při užití vardenafilu potahované tablety po tučném jídle (s obsahem 57 % tuku) dochází ke snížení rychlosti absorpce se zvýšením mediánu  $t_{\max}$  o 1 hodinu a průměrným snížením  $C_{\max}$  o 20 %. AUC vardenafilu není ovlivněna. Při užití po jídle s obsahem 30 % tuku nejsou v porovnání s užitím nalačno rychlost a rozsah absorpce ( $t_{\max}$ ,  $C_{\max}$  a AUC) ovlivněny.

Po podání vardenafilu 10 mg tablety dispergovatelné v ústech je vardenafil bez vody rychle absorbován. Medián doby do dosažení  $C_{\max}$  se pohyboval mezi 45 a 90 minutami a byl obdobný nebo mírně opožděný (o 8 až 45) minut oproti času, který byl zaznamenán pro potahované tablety. Následkem lokální orální absorpce malého množství přípravku v ústní dutině byla střední hodnota AUC zvýšena o 21 až 29% (pacienti ve středním věku a starší pacienti s ED) nebo o 44 % (mladí zdraví dobrovolníci) po podání 10 mg tablet dispergovatelných v ústech oproti hodnotám, které byly zjištěny po podání potahovaných tablet. Nebyla zaznamenán žádný konzistentní rozdíl mezi středními hodnotami  $C_{\max}$  tablet dispergovatelných v ústech a potahovaných tablet.

U subjektů, kteří užili vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech s velmi tučným jídlem, nebyl pozorován žádný vliv na  $t_{\max}$  ani na AUC vardenafilu, zatímco  $C_{\max}$  vardenafilu byla při jeho užití s jídlem snížena o 35% .. Na základě těchto výsledků je možné vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech užívat nezávisle na jídle.

Jestliže je vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech užíván s vodou, je AUC snížena o 29%,  $C_{\max}$  se nemění a medián  $t_{\max}$  se zkrátí o 60 minut oproti užití bez vody. Vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech se musí užívat bez zapití tekutinou.

### Distribuce

Střední distribuční objem vardenafilu v ustáleném stavu činí 208 litrů, což svědčí o jeho distribuci do tkání.

Vardenafil a jeho hlavní cirkulující metabolit (M1) se vážou ve vysoké míře na plazmatické bílkoviny (přibližně 95 % vardenafilu nebo M1). Vazba vardenafilu a M1 na plazmatické bílkoviny není závislá na celkové koncentraci léčiva.

Množství vardenafilu bylo měřeno v ejakulátu zdravých dobrovolníků 90 minut po podání. Na základě tohoto měření lze konstatovat, že se v ejakulátu pacientů neobjeví více než 0,00012 % podané dávky.

### Biotransformace

Vardenafil je metabolizován převážně v játrech pomocí izoformy 3A4 cytochromu P450 (CYP) a v menší míře také izoformami CYP3A5 a CYP2C.

Desethylací vardenafilu vzniká u lidí hlavní cirkulující metabolit (M1), který je dále metabolizován. Plazmatický eliminační poločas tohoto metabolitu je přibližně 4 hodiny. Určitá část metabolitu M1 se objevuje ve formě glukuronidu v systémové cirkulaci. Metabolit M1 vykazuje podobný profil selektivity vůči fosfodiesteráze jako vardenafil a jeho účinnost *in vitro* z hlediska inhibice fosfodiesterázy typu 5 je přibližně 28% ve srovnání s vardenafilem. K celkovému farmakologickému účinku tedy přispívá tento metabolit přibližně 7 %.

Střední hodnota terminálního poločasu vardenafilu se u pacientů, kteří užili vardenafil 10 mg tablety dispergovatelné v ústech, pohyboval mezi 4-6 hodinami. Poločas eliminace metabolitu M1 se pohybuje mezi 3 až 5 hodinami, jako v případě mateřského přípravku.

#### Eliminace

Celková tělesná clearance vardenafilu je 56 l/hod s výsledným terminálním poločasem přibližně 4-5 hodin. Po perorálním podání se vardenafil vylučuje ve formě metabolitů zejména stolicí (přibližně 91 - 95 % podané dávky) a v menší míře močí (přibližně 2 - 6 % podané dávky).

#### Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

##### *Starší pacienti*

Ve srovnání se zdravými mladšími dobrovolníky (18 - 45 let) byla jaterní clearance vardenafilu u zdravých starších dobrovolníků (65 let a více) snížena. V průměru byla u starších mužů ve srovnání s mladšími muži AUC zvýšena o 52 % a  $C_{max}$  o 34 % (viz bod 4.2).

U starších pacientů (ve věku 65 let a starších) byla hodnota AUC vardenafilu po užití vardenafilu orodispersní tablety zvýšena o 31% až 39% a hodnota  $C_{max}$  o 16% až 21% v porovnání s pacienty ve věku do 45 let. Během desetidenního podávání vardenafilu 10 mg tablety dispergovatelné v ústech jednou denně bylo zjištěno, že se vardenafil nekumuluje v plazmě ani u pacientů ve věku do 45 let ani u pacientů ve věku nad 65 let.

##### *Renální insuficience*

U dobrovolníků s mírným až středně těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu 30-80 ml/min) byla farmakokinetika vardenafilu podobná farmakokinetice vardenafilu u kontrolní skupiny s normální renální funkcí. U dobrovolníků s těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu <30 ml/min) byla ve srovnání s dobrovolníky bez renálního poškození průměrná AUC zvýšena o 21 % a průměrná  $C_{max}$  snížena o 23 %. Nebyla zaznamenána žádná statisticky významná korelace mezi clearancí kreatininu a expozicí vardenafilu (AUC a  $C_{max}$ ) (viz bod 4.2). U dialyzovaných pacientů nebyla farmakokinetika vardenafilu hodnocena (viz bod 4.3).

##### Hepatální insuficience

U pacientů s mírným až středně těžkým jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace A a B) byla clearance vardenafilu snížena úměrně stupni jaterního poškození. U pacientů s mírným jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace A) byla ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena průměrná AUC o 17 % a průměrná  $C_{max}$  o 22 %. U pacientů se středně těžkým jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace B) byla ve srovnání se zdravými dobrovolníky zvýšena průměrná AUC o 160 % a průměrná  $C_{max}$  o 133 % (viz bod 4.2). Farmakokinetika vardenafilu u pacientů s těžkým jaterním poškozením (Child-Pughova klasifikace C) nebyla hodnocena (viz bod 4.3).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nedklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.



## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

aspartam (E951)  
aroma máty peprné  
magnesium-stearát  
krospovidon  
mannitol (E421)  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
sorbitol

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/Al blistry v krabičce po 1, 2, 4 nebo 8 tabletách.  
Al/Al blistry v obalech blistrů v krabičce po 1, 2, 4, nebo 8 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/03/248/013-020

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 6. března 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 6. března 2008

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Bayer Pharma AG  
51368 Leverkusen  
Německo

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNĚJŠÍ OBAL****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Levitra 5 mg potahované tablety  
vardenafilum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje 5 mg vardenafilu (ve formě hydrochloridu).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

2 potahované tablety  
4 potahované tablety  
8 potahovaných tablet  
12 potahovaných tablet  
20 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/ CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/03/248/001 2 tablety  
EU/1/03/248/002 4 tablety  
EU/1/03/248/003 8 tablet  
EU/1/03/248/004 12 tablet  
EU/1/03/248/021 20 tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Levitra 5 mg



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Levitra 5 mg potahované tablety  
vardenafilum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer (Logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNĚJŠÍ OBAL****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Levitra 10 mg potahované tablety  
vardenafilum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje 10 mg vardenafilu (ve formě hydrochloridu).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

2 potahované tablety  
4 potahované tablety  
8 potahovaných tablet  
12 potahovaných tablet  
20 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/03/248/005 2 tablety  
EU/1/03/248/006 4 tablety  
EU/1/03/248/007 8 tablet  
EU/1/03/248/008 12 tablet  
EU/1/03/248/022 20 tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Levitra 10 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Levitra 10 mg potahované tablety  
vardenafilum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer (Logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNĚJŠÍ OBAL**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Levitra 20 mg potahované tablety  
vardenafilum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje 20 mg vardenafilu (ve formě hydrochloridu).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

2 potahované tablety  
4 potahované tablety  
8 potahovaných tablet  
12 potahovaných tablet  
20 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před užitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/03/248/009 2 tablety  
EU/1/03/248/010 4 tablety  
EU/1/03/248/011 8 tablet  
EU/1/03/248/012 12 tablet  
EU/1/03/248/023 20 tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Levitra 20 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Levitra 20 mg potahované tablety  
vardenafilum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer (Logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNĚJŠÍ OBAL-KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech  
vardenafilum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje 10 mg vardenafilu (ve formě hydrochloridu).

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Obsahuje aspartam (E951) a sorbitol (E420).  
Další informace naleznete v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

1 tableta dispergovatelná v ústech  
2 tablety dispergovatelné v ústech  
4 tablety dispergovatelné v ústech  
8 tablety dispergovatelné v ústech

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání. Nechte rozpustit v ústech.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/03/248/013 1 tableta  
EU/1/03/248/014 2 tablety  
EU/1/03/248/015 4 tablety  
EU/1/03/248/016 8 tablety

EU/1/03/248/017 1 tableta  
EU/1/03/248/018 2 tablety  
EU/1/03/248/019 4 tablety  
EU/1/03/248/020 8 tablety

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Levitra 10 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU  
OBAL BLISTRU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech.  
vardenafilum

Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech.  
vardenafilum *[bude uvedeno na odklopitelné části obalu blistru]*

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje 10 mg vardenafilu (ve formě hydrochloridu). *[bude uvedeno pouze na odklopitelné části obalu blistru]*

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje aspartam (E951) a sorbitol (E420).  
Další informace naleznete v příbalové informaci. *[bude uvedeno pouze na odklopitelné části obalu blistru]*

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání. *[bude uvedeno pouze na odklopitelné části obalu blistru]*

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí. *[bude uvedeno pouze na odklopitelné části obalu blistru]*

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Neužívejte více než jednu tabletu denně.  
Uchovávejte v původním obalu.  
Vždy uchovávejte společně s příbalovou informací. *[bude uvedeno pouze na odklopitelné části obalu blistru]*



*[bude uvedeno pouze na odklopitelné části obalu blistru]*

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech  
vardenafilum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer (Logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Levitra 5 mg potahované tablety** Vardenafilum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám, a proto jej nedávejte žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Levitra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Levitra užívat
3. Jak se Levitra užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Levitra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Levitra a k čemu se používá**

Levitra obsahuje vardenafil, léčivou látku patřící do skupiny léčiv zvaných inhibitory fosfodiesterázy typu 5. Tyto přípravky jsou používány k léčbě erektilní dysfunkce (potíží s dosažením a udržením erekce) u dospělých mužů.

Nejméně jeden z deseti mužů mívá občas obtíže s dosažením nebo udržením erekce. Příčiny mohou být tělesné, duševní nebo smíšené. Ať už je příčina tohoto stavu jakákoli, svalové a cévní změny vedou k tomu, že v penisu nezůstane dostatečné množství krve k dosažení a udržení erekce.

Levitra působí pouze v případě sexuální stimulace. Působí tak, že ve Vašem těle snižuje účinek přirozeně se vyskytující chemické látky, která způsobuje odeznívání erekce. Levitra umožňuje dosažení erekce a její udržení po dostatečně dlouhou dobu k uspokojivému pohlavnímu styku.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Levitra užívat**

##### **Neužívejte přípravek Levitra**

- jestliže jste alergický na vardenafil nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Mezi příznaky alergické reakce patří: vyrážka, svědění, otok obličeje nebo rtů a dušnost.
- jestliže užíváte léčivé přípravky obsahující nitráty, jako např. nitroglycerin k léčbě anginy pectoris nebo léky schopné uvolňovat oxid dusnatý, jako např. amylnitrit. Současné užívání těchto léčiv a přípravku Levitra může vážně ovlivnit Váš krevní tlak.
- jestliže užíváte ritonavir nebo indinavir, léky užívané k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency (HIV).
- jestliže je Vám více než 75 let a užíváte ketokonazol nebo itraconazol (léky užívané k léčbě plísňových onemocnění).
- jestliže máte závažnou srdeční chorobu nebo závažné onemocnění jater.
- jestliže jste pravidelně dialyzován.
- jestliže jste v nedávné době prodělal cévní mozkovou příhodu nebo srdeční infarkt.
- jestliže máte nebo jste měl nízký krevní tlak.

- trpíte-li Vy sám nebo někdo z Vaší rodiny degenerativním očním onemocněním (např. retinitis pigmentosa).
- pokud se u Vás kdykoli v minulosti objevila ztráta zraku v důsledku poškození optického nervu vznikajícího při nedostatečném prokrvení – onemocnění známé jako nearteritická ischemická neuropatie optického nervu (NAION)

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Levitra se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Zvláštní opatření při použití přípravku Levitra je zapotřebí**

- jestliže máte potíže se srdcem. V tomto případě může být pro Vás sexuální aktivita nebezpečná.
- jestliže máte nepravidelný srdeční tep (srdeční arytmie) nebo vrozenou srdeční chorobu ovlivňující Váš elektrokardiogram.
- jestliže máte nějakou deformitu (změnu tvaru) penisu. Mezi tyto stavy patří tzv. angulace, Peyronieho choroba a kavernózní fibróza.
- jestliže trpíte onemocněním, při kterém může docházet k přetrvávající erekci, která neodeznívá (priapismus). Mezi tato onemocnění patří srpkovitá anémie, mnohočetný myelom nebo leukémie.
- jestliže máte žaludeční vřed (nazývaný též peptický vřed).
- jestliže trpíte poruchou krvácivosti (např. hemofilii).
- jestliže užíváte k léčbě poruchy erekce ještě nějakou jinou léčbu, včetně přípravku Levitra tablety dispergovatelné v ústech (viz část: Další léčivé přípravky a přípravek Levitra).
- Pokud zaznamenáte náhlé zhoršení nebo ztrátu zraku, přestaňte užívat přípravek Levitra a okamžitě vyhledejte lékaře.

### **Děti a dospívající**

Levitra není určena pro použití u dětí a dospívajících mladších 18 let.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Levitra**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval/a nebo které možná budete užívat, včetně léčivých přípravků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Některá léčiva mohou vyvolat obtíže, jedná se zejména o:

- Nitráty (léky užívané k léčbě anginy pectoris) nebo léky schopné uvolňovat oxid dusnatý (např. amylnitrit). Současné užívání těchto léčiv s přípravkem Levitra může vážně ovlivnit Váš krevní tlak. Pokud užíváte tato léčiva, oznamte to svému ošetřujícímu lékaři a přípravek Levitra neužívejte.
- Léčiva užívaná k léčbě poruch srdečního rytmu, jako jsou chinidin, prokainamid, amiodaron nebo sotalol.
- Ritonavir nebo indinavir (léky užívané k léčbě HIV infekce). Pokud užíváte tato léčiva, oznamte to svému ošetřujícímu lékaři a přípravek Levitra neužívejte.
- Ketokonazol nebo itraconazol (léky užívané k léčbě plísňových onemocnění).
- Erytromycin nebo klaritromycin, makrolidová antibiotika.
- Alfablokátoři (skupina léčiv užívaných k léčbě vysokého krevního tlaku nebo k léčbě zvětšené prostaty (benigní hyperplazie prostaty)).

Přípravek Levitra potahované tablety neužívejte v kombinaci s jinou léčbou erektilní dysfunkce, včetně léčby přípravkem Levitra tablety dispergovatelné v ústech.

### **Užívání přípravku Levitra s jídlem a pitím**

- Přípravek Levitra můžete užívat s jídlem nebo nalačno - nedoporučuje se však užívat přípravek po těžkém nebo tučném jídle, neboť tak může dojít ke zpoždění jeho účinku.
- Při užití přípravku Levitra nepijte grapefruitovou šťávu. Mohlo by dojít k ovlivnění účinku přípravku.
- Pití alkoholických nápojů může zhoršovat poruchy erekce.

## **Těhotenství a kojení**

Přípravek Levitra není určen pro ženy.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

U některých osob může Levitra způsobit závratě nebo poruchy vidění. Pokud pocítíte po užití přípravku Levitra závratě nebo poruchy vidění, neříd'te motorové vozidlo ani neobsluhujte přístroje nebo stroje.

## **3. Jak se Levitra užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Doporučená dávka přípravku je 10 mg.

Přípravek Levitra užíjte přibližně 25 až 60 minut před předpokládanou sexuální aktivitou. Při současně sexuální stimulaci může být dosaženo erekce kdykoli v období 25 minut až 4 - 5 hodin po užití přípravku.

- Spolkněte jednu tabletu a zapijte ji sklenicí vody.

**Levitra potahované tablety neužívejte** v kombinaci s žádnými jinými formami přípravku Levitra.

**Neužívejte přípravek Levitra** více než jednou denně.

Pokud máte pocit, že přípravek Levitra působí příliš silně nebo naopak příliš slabě, řekněte to svému lékaři. V závislosti na Vaší reakci může lékař doporučit přejít na jinou lékovou formu přípravku Levitra v jiné dávce.

## **Jestliže jste užil více tablet přípravku Levitra, než jste měl**

Při užití přípravku Levitra ve větším množství se může vyskytnout více nežádoucích účinků nebo se mohou objevit silné bolesti zad. Pokud užijete více tablet přípravku Levitra než bylo doporučeno, oznamte to svému lékaři.

Jestliže máte jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nežádoucí účinky bývají obvykle mírné až středně závažné.

Pacienty byly zaznamenány případy částečného, náhlého, dočasného nebo trvalého snížení nebo ztráty zraku jednoho nebo obou očí. Přestaňte užívat přípravek Levitra a okamžitě vyhledejte svého lékaře. Byly hlášeny případy náhlého zhoršení nebo ztráty sluchu.

Pravděpodobnost, že se objeví nežádoucí účinek, odpovídá následujícím kategoriím:

### **Velmi časté:**

mohou se objevit u více než 1 z 10 uživatelů

- bolest hlavy

### **Časté:**

mohou se objevit u méně než 1 z 10 uživatelů

- závratě
- návaly horka (zrudnutí)
- ucpaný nos nebo rýma



- zažívací obtíže

#### **Méně časté:**

mohou se objevit u méně než 1 ze 100 uživatelů

- otok kůže a sliznic včetně otoku obličeje, rtů a hrdla
- poruchy spánku
- znečitlivění nebo zhoršení citlivosti při doteku
- ospalost
- poruchy zraku; zarudnutí očí, poruchy barevného vidění, bolest očí a další nepříjemné pocity, citlivost na světlo
- zvonění v uších; závrať
- rychlý srdeční rytmus nebo bušení srdce
- dušnost
- ucpaný nos
- reflux žaludeční šťávy (*pálení žáhy*), zánět žaludku, bolesti břicha, průjem, zvracení; nevolnost, sucho v ústech
- zvýšení hladiny jaterních enzymů v krvi
- vyrážka a zarudnutí kůže
- bolest zad nebo svalů; zvýšení svalového enzymu (*kreatinfosfokinázy*) v krvi, svalová ztuhlost
- prodloužení erekce
- malátnost

#### **Vzácné:**

mohou se objevit u méně než 1 z 1000 uživatelů

- zánět spojivek (*konjunktivitida*)
- alergická reakce
- úzkost
- mdloby
- ztráta paměti
- záchvat
- zvýšení nitroočního tlaku (*glaukom*), zvýšené slzení očí
- účinky na srdce (jako je srdeční infarkt, změny srdečního rytmu nebo angina pectoris)
- vysoký nebo nízký krevní tlak
- krvácení z nosu
- ovlivnění výsledku krevních testů sloužících ke kontrole funkce jater
- citlivost kůže na sluneční záření
- bolestivá erekce
- bolesti na hrudi

#### **Velmi vzácné a četnost není známa:**

mohou postihnout méně než 1 z 10 000 uživatelů a četnost z dostupných údajů nelze určit

- Krev v moči (*hematurie*)
- Krvácení z penisu (*penilní hemorhagie*)
- Přítomnost krve v semenu (*hematosperma*)

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Levitra uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Levitra obsahuje**

- Léčivou látkou přípravku je vardenafil. Jedna tableta obsahuje 5 mg vardenafilu (ve formě hydrochloridu).
- Dalšími pomocnými látkami jsou:  
Jádro tablety: krospovidon, magnesium-stearát, mikrokrystalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý.  
Potah tablety: makrogol 400, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172)

### **Jak přípravek Levitra vypadá a co obsahuje toto balení**

Levitra 5 mg jsou oranžové potahované tablety s logem BAYER ve tvaru kříže na jedné straně a vyznačením síly (5) na straně druhé. Jsou dodávány v blistrech o obsahu 2, 4, 8, 12 a 20 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Držitel rozhodnutí o registraci  
Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Německo

Výrobce  
Bayer Pharma AG  
51368 Leverkusen  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**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**

Jenapharm GmbH & Co. KG  
Tel: +49-(0)3641-64 8888

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 6676900

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30 210 61 87 500

**España**

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

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert) : +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 2999313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: +371-67312687

**Lietuva**

UAB "GlaxoSmithKline Lietuva"  
Tel: +37 05 264 90 00

**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: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
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: +40 21 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  
Puh/Tel: +358-20 785 21

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována v {měsíc RRRR}**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Levitra 10 mg potahované tablety** Vardenafilum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám, a proto jej nedávejte žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Levitra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Levitra užívat
3. Jak se Levitra užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Levitra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Levitra a k čemu se používá**

Levitra obsahuje vardenafil, léčivou látku patřící do skupiny léčiv zvaných inhibitory fosfodiesterázy typu 5. Tyto přípravky jsou používány k léčbě erektilní dysfunkce (potíží s dosažením a udržením erekce) u dospělých mužů.

Nejméně jeden z deseti mužů mívá občas obtíže s dosažením nebo udržením erekce. Příčiny mohou být tělesné, duševní nebo smíšené. Ať už je příčina tohoto stavu jakákoli, svalové a cévní změny vedou k tomu, že v penisu nezůstane dostatečné množství krve k dosažení a udržení erekce.

Levitra působí pouze v případě sexuální stimulace. Působí tak, že ve Vašem těle snižuje účinek přirozeně se vyskytující chemické látky, která způsobuje odeznívání erekce. Levitra umožňuje dosažení erekce a její udržení po dostatečně dlouhou dobu k uspokojivému pohlavnímu styku.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Levitra užívat**

##### **Neužívejte přípravek Levitra**

- jestliže jste alergický na vardenafil nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Mezi příznaky alergické reakce patří: vyrážka, svědění, otok obličeje nebo rtů a dušnost.
- jestliže užíváte léčivé přípravky obsahující nitráty, jako např. nitroglycerin k léčbě anginy pectoris nebo léky schopné uvolňovat oxid dusnatý, jako např. amylnitrit. Současné užívání těchto léčiv a přípravku Levitra může vážně ovlivnit Váš krevní tlak.
- jestliže užíváte ritonavir nebo indinavir, léky užívané k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency (HIV).
- jestliže je Vám více než 75 let a užíváte ketokonazol nebo itraconazol (léky užívané k léčbě plísňových onemocnění).
- jestliže máte závažnou srdeční chorobu nebo závažné onemocnění jater.
- jestliže jste pravidelně dialyzován.
- jestliže jste v nedávné době prodělal cévní mozkovou příhodu nebo srdeční infarkt.
- jestliže máte nebo jste měl nízký krevní tlak.

- trpíte-li Vy sám nebo někdo z Vaší rodiny degenerativním očním onemocněním (např. retinitis pigmentosa).
- pokud se u Vás kdykoli v minulosti objevila ztráta zraku v důsledku poškození optického nervu vznikajícího při nedostatečném prokrvení - onemocnění známé jako neareritická ischemická neuropatie optického nervu (NAION)

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Levitra se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem

### **Zvláštní opatření při použití přípravku Levitra je zapotřebí**

- jestliže máte potíže se srdcem. V tomto případě může být pro Vás sexuální aktivita nebezpečná.
- jestliže máte nepravidelný srdeční tep (srdeční arytmie) nebo vrozenou srdeční chorobu ovlivňující Váš elektrokardiogram.
- jestliže máte nějakou deformitu (změnu tvaru) penisu. Mezi tyto stavy patří tzv. angulace, Peyronieho choroba a kavernózní fibróza.
- jestliže trpíte onemocněním, při kterém může docházet k přetrvávající erekci, která neodeznívá (priapismus). Mezi tato onemocnění patří srpkovitá anémie, mnohočetný myelom nebo leukémie.
- jestliže máte žaludeční vřed (nazývaný též peptický vřed).
- jestliže trpíte poruchou krvácivosti (např. hemofilii).
- jestliže užíváte k léčbě poruchy erekce ještě nějakou jinou léčbu, včetně přípravku Levitra tablety dispergovatelné v ústech (viz část: Další léčivé přípravky a přípravek Levitra).
- Pokud zaznamenáte náhlé zhoršení nebo ztrátu zraku, přestaňte užívat přípravek Levitra a okamžitě vyhledejte lékaře.

### **Děti a dospívající**

Levitra není určena pro použití u dětí a dospívajících mladších 18 let.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Levitra**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval/a nebo které možná budete užívat, včetně léčivých přípravků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Některá léčiva mohou vyvolat obtíže, jedná se zejména o:

- Nitráty (léky užívané k léčbě anginy pectoris) nebo léky schopné uvolňovat oxid dusnatý (např. amylnitrit). Současné užívání těchto léčiv s přípravkem Levitra může vážně ovlivnit Váš krevní tlak. Pokud užíváte tato léčiva, oznamte to svému ošetřujícímu lékaři a přípravek Levitra neužívejte.
- Léčiva užívaná k léčbě poruch srdečního rytmu, jako jsou chinidin, prokainamid, amiodaron nebo sotalol.
- Ritonavir nebo indinavir (léky užívané k léčbě HIV infekce). Pokud užíváte tato léčiva, oznamte to svému ošetřujícímu lékaři a přípravek Levitra neužívejte.
- Ketokonazol nebo itraconazol (léky užívané k léčbě plísňových onemocnění).
- Erytromycin nebo klaritromycin, makrolidová antibiotika.
- Alfablokátoři (skupina léčiv užívaných k léčbě vysokého krevního tlaku nebo k léčbě zvětšené prostaty (benigní hyperplazie prostaty)).

Přípravek Levitra potahované tablety neužívejte v kombinaci s jinou léčbou erektilní dysfunkce, včetně léčby přípravkem Levitra tablet dispergovatelné v ústech.

### **Užívání přípravku Levitra s jídlem a pitím**

- Přípravek Levitra můžete užívat s jídlem nebo nalačno - nedoporučuje se však užívat přípravek po těžkém nebo tučném jídle, neboť tak může dojít ke zpoždění jeho účinku.
- Při užití přípravku Levitra nepijte grapefruitovou šťávu. Mohlo by dojít k ovlivnění účinku přípravku.
- Pití alkoholických nápojů může zhoršovat poruchy erekce.

## **Těhotenství a kojení**

Přípravek Levitra není určen pro ženy.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů:**

U některých osob může Levitra způsobit závratě nebo poruchy vidění. Pokud pocítíte po užití přípravku Levitra závratě nebo poruchy vidění, neříd'te motorové vozidlo ani neobsluhujte přístroje nebo stroje.

## **3. Jak se Levitra užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Doporučená dávka přípravku je 10 mg.

Přípravek Levitra užíjte přibližně 25 až 60 minut před předpokládanou sexuální aktivitou. Při současně sexuální stimulaci může být dosaženo erekce kdykoli v období 25 minut až 4 - 5 hodin po užití přípravku.

Spolkněte jednu tabletu a zapijte ji sklenicí vody.

**Levitra potahované tablety neužívejte** v kombinaci s žádnými jinými formami přípravku Levitra.

**Neužívejte přípravek Levitra** více než jednou denně.

Pokud máte pocit, že přípravek Levitra působí příliš silně nebo naopak příliš slabě, řekněte to svému lékaři. V závislosti na Vaší reakci může lékař doporučit přejít na jinou lékovou formu přípravku Levitra v jiné dávce.

## **Jestliže jste užil více tablet přípravku Levitra, než jste měl**

Při užití přípravku Levitra ve větším množství se může vyskytnout více nežádoucích účinků nebo se mohou objevit silné bolesti zad. Pokud užijete více tablet přípravku Levitra než bylo doporučeno, oznamte to svému lékaři.

Jestliže máte jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nežádoucí účinky bývají obvykle mírné až středně závažné.

Pacienti byly zaznamenány případy částečného, náhlého, dočasného nebo trvalého snížení nebo ztráty zraku jednoho nebo obou očí. Přestaňte užívat přípravek Levitra a okamžitě vyhledejte svého lékaře. Byly hlášeny případy náhlého zhoršení nebo ztráty sluchu.

Pravděpodobnost, že se objeví nežádoucí účinek, odpovídá následujícím kategoriím:

### **Velmi časté:**

mohou se objevit u více než 1 z 10 uživatelů

- bolest hlavy

### **Časté:**

mohou se objevit u méně než 1 z 10 uživatelů

- závratě
- návaly horka (zrudnutí)
- ucpaný nos nebo rýma

- zažívací obtíže

#### **Méně časté:**

mohou se objevit u méně než 1 ze 100 uživatelů

- otok kůže a sliznic včetně otoku obličeje, rtů a hrdla
- poruchy spánku
- znečitlivění nebo zhoršení citlivosti při doteku
- ospalost
- poruchy zraku; zarudnutí očí, poruchy barevného vidění, bolest očí a další nepříjemné pocity, citlivost na světlo
- zvonění v uších; závrat'
- rychlý srdeční rytmus nebo bušení srdce
- dušnost
- ucpaný nos
- reflux žaludeční šťávy (*pálení žáhy*), zánět žaludku, bolesti břicha, průjem, zvracení; nevolnost, sucho v ústech
- zvýšení hladiny jaterních enzymů v krvi
- vyrážka a zarudnutí kůže
- bolest zad nebo svalů; zvýšení svalového enzymu (*kreatinfosfokinázy*) v krvi, svalová ztuhlost
- prodloužení erekce
- malátnost

#### **Vzácné:**

mohou se objevit u méně než 1 z 1 000 uživatelů

- zánět spojivek (*konjunktivitida*)
- alergická reakce
- úzkost
- mdloby
- ztráta paměti
- záchvat
- zvýšení nitroočního tlaku (*glaukom*), zvýšené slzení očí
- účinky na srdce (jako je srdeční infarkt, změny srdečního rytmu nebo angina pectoris)
- vysoký nebo nízký krevní tlak
- krvácení z nosu
- ovlivnění výsledku krevních testů sloužících ke kontrole funkce jater
- citlivost kůže na sluneční záření
- bolestivá erekce
- bolesti na hrudi

#### **Velmi vzácné a četnost není známa:**

mohou postihnout méně než 1 z 10 000 uživatelů a četnost z dostupných údajů nelze určit

- Krev v moči (*hematurie*)
- Krvácení z penisu (*penilní hemorhagie*)
- Přítomnost krve v semenu (*hematosperma*)

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Levitra uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Levitra obsahuje**

- Léčivou látkou přípravku je vardenafil. Jedna tableta obsahuje 10 mg vardenafilu (ve formě hydrochloridu).
- Dalšími pomocnými látkami jsou:  
Jádro tablety: krospovidon, magnesium-stearát, mikrokrystalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý.  
Potah tablety: makrogol 400, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172)

### **Jak přípravek Levitra vypadá a co obsahuje toto balení**

Levitra 10 mg jsou oranžové potahované tablety s logem BAYER ve tvaru kříže na jedné straně a vyznačením síly (10) na straně druhé. Jsou dodávány v blistrech o obsahu 2, 4, 8, 12 a 20 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Držitel rozhodnutí o registraci  
Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Německo

Výrobce  
Bayer Pharma AG  
51368 Leverkusen  
Německo



Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**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**

Jenapharm GmbH & Co. KG

Tel: +49-(0)3641-64 8888

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ

Tel: +372 6676900

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 61 87 500

**España**

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare

Tél (N° vert) : +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited

Tel: +353 1 2999313

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354-540 8000

**Italia**

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: +371-67312687

**Lietuva**

UAB "GlaxoSmithKline Lietuva"

Tel: +37 05 264 90 00

**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: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.

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: +40 21 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

Puh/Tel: +358-20 785 21

**Sverige**

Bayer AB

Tel: +46 (0)8 580 223 00

**United Kingdom**

Bayer plc

Tel: +44-(0)1635-563000

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována v {měsíc RRRR}**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Levitra 20 mg potahované tablety** Vardenafilum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám, a proto jej nedávejte žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Levitra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Levitra užívat
3. Jak se Levitra užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Levitra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Levitra a k čemu se používá**

Levitra obsahuje vardenafil, léčivou látku patřící do skupiny léčiv zvaných inhibitory fosfodiesterázy typu 5. Tyto přípravky jsou používány k léčbě erektilní dysfunkce (potíží s dosažením a udržením erekce) u dospělých mužů.

Nejméně jeden z deseti mužů mívá občas obtíže s dosažením nebo udržením erekce. Příčiny mohou být tělesné, duševní nebo smíšené. Ať už je příčina tohoto stavu jakákoli, svalové a cévní změny vedou k tomu, že v penisu nezůstane dostatečné množství krve k dosažení a udržení erekce.

Levitra působí pouze v případě sexuální stimulace. Působí tak, že ve Vašem těle snižuje účinek přirozeně se vyskytující chemické látky, která způsobuje odeznívání erekce. Levitra umožňuje dosažení erekce a její udržení po dostatečně dlouhou dobu k uspokojivému pohlavnímu styku.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Levitra užívat**

##### **Neužívejte přípravek Levitra**

- jestliže jste alergický na vardenafil nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Mezi příznaky alergické reakce patří: vyrážka, svědění, otok obličeje nebo rtů a dušnost.
- jestliže užíváte léčivé přípravky obsahující nitráty, jako např. nitroglycerin k léčbě anginy pectoris nebo léky schopné uvolňovat oxid dusnatý, jako např. amylnitrit. Současné užívání těchto léčiv a přípravku Levitra může vážně ovlivnit Váš krevní tlak.
- jestliže užíváte ritonavir nebo indinavir, léky užívané k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency (HIV).
- jestliže je Vám více než 75 let a užíváte ketokonazol nebo itraconazol (léky užívané k léčbě plísňových onemocnění).
- jestliže máte závažnou srdeční chorobu nebo závažné onemocnění jater.
- jestliže jste pravidelně dialyzován.
- jestliže jste v nedávné době prodělal cévní mozkovou příhodu nebo srdeční infarkt.
- jestliže máte nebo jste měl nízký krevní tlak.

- trpíte-li Vy sám nebo někdo z Vaší rodiny degenerativním očním onemocněním (např. retinitis pigmentosa).
- pokud se u Vás kdykoli v minulosti objevila ztráta zraku v důsledku poškození optického nervu vznikajícího při nedostatečném prokrvení – onemocnění známé jako neareritická ischemická neuropatie optického nervu (NAION)

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Levitra se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Zvláštní opatření při použití přípravku Levitra je zapotřebí**

- jestliže máte potíže se srdcem. V tomto případě může být pro Vás sexuální aktivita nebezpečná.
- jestliže máte nepravidelný srdeční tep (srdeční arytmie) nebo vrozenou srdeční chorobu ovlivňující Váš elektrokardiogram.
- jestliže máte nějakou deformitu (změnu tvaru) penisu. Mezi tyto stavy patří tzv. angulace, Peyronieho choroba a kavernózní fibróza.
- jestliže trpíte onemocněním, při kterém může docházet k přetrvávající erekci, která neodeznívá (priapismus). Mezi tato onemocnění patří srpkovitá anémie, mnohočetný myelom nebo leukémie.
- jestliže máte žaludeční vřed (nazývaný též peptický vřed).
- jestliže trpíte poruchou krvácivosti (např. hemofilii).
- jestliže užíváte k léčbě poruchy erekce ještě nějakou jinou léčbu, včetně přípravku Levitra tablety dispergovatelné v ústech (viz část: Další léčivé přípravky a přípravek Levitra).
- Pokud zaznamenáte náhlé zhoršení nebo ztrátu zraku, přestaňte užívat přípravek Levitra a okamžitě vyhledejte lékaře.

### **Děti a dospívající**

Levitra není určena pro použití u dětí a dospívajících mladších 18 let.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Levitra**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které jste v nedávné době užíval/a nebo které možná budete užívat, včetně léčivých přípravků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Některá léčiva mohou vyvolat obtíže, jedná se zejména o:

- Nitráty (léky užívané k léčbě anginy pectoris) nebo léky schopné uvolňovat oxid dusnatý (např. amylnitrit). Současné užívání těchto léčiv s přípravkem Levitra může vážně ovlivnit Váš krevní tlak. Pokud užíváte tato léčiva, oznamte to svému ošetřujícímu lékaři a přípravek Levitra neužívejte.
- Léčiva užívaná k léčbě poruch srdečního rytmu, jako jsou chinidin, prokainamid, amiodaron, nebo sotalol.
- Ritonavir nebo indinavir (léky užívané k léčbě HIV infekce). Pokud užíváte tato léčiva, oznamte to svému ošetřujícímu lékaři a přípravek Levitra neužívejte.
- Ketokonazol nebo itraconazol (léky užívané k léčbě plísňových onemocnění).
- Erytromycin nebo klaritromycin, makrolidová antibiotika.
- Alfablokátory (skupina léčiv užívaných k léčbě vysokého krevního tlaku nebo k léčbě zvětšené prostaty (benigní hyperplazie prostaty)).

Přípravek Levitra potahované tablety neužívejte v kombinaci s jinou léčbou erektilní dysfunkce, včetně léčby přípravkem Levitra tablet dispergovatelné v ústech.

### **Užívání přípravku Levitra s jídlem a pitím**

- Přípravek Levitra můžete užívat s jídlem nebo nalačno - nedoporučuje se však užívat přípravek po těžkém nebo tučném jídle, neboť tak může dojít ke zpoždění jeho účinku.
- Při užití přípravku Levitra nepijte grapefruitovou šťávu. Mohlo by dojít k ovlivnění účinku přípravku.
- Pití alkoholických nápojů může zhoršovat poruchy erekce.

## **Těhotenství a kojení**

Přípravek Levitra není určen pro ženy.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

U některých osob může Levitra způsobit závratě nebo poruchy vidění. Pokud pocítíte po užití přípravku Levitra závratě nebo poruchy vidění, neříd'te motorové vozidlo ani neobsluhujte přístroje nebo stroje.

## **3. Jak se Levitra užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Doporučená dávka přípravku je 10 mg.

Přípravek Levitra užíjte přibližně 25 až 60 minut před předpokládanou sexuální aktivitou. Při současně sexuální stimulaci může být dosaženo erekce kdykoli v období 25 minut až 4 - 5 hodin po užití přípravku.

- Spolkněte jednu tabletu a zapijte ji sklenicí vody.

**Levitra potahované tablety neužívejte** v kombinaci s žádnými jinými formami přípravku Levitra.

**Neužívejte přípravek Levitra** více než jednou denně.

Pokud máte pocit, že přípravek Levitra působí příliš silně nebo naopak příliš slabě, řekněte to svému lékaři. V závislosti na Vaší reakci může lékař doporučit přejít na jinou lékovou formu přípravku Levitra v jiné dávce.

## **Jestliže jste užil více tablet přípravku Levitra, než jste měl**

Při užití přípravku Levitra ve větším množství se může vyskytnout více nežádoucích účinků nebo se mohou objevit silné bolesti zad. Pokud užijete více tablet přípravku Levitra než bylo doporučeno, oznamte to svému lékaři.

Jestliže máte jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nežádoucí účinky bývají obvykle mírné až středně závažné.

Pacienti byly zaznamenány případy částečného, náhlého, dočasného nebo trvalého snížení nebo ztráty zraku jednoho nebo obou očí. Přestaňte užívat přípravek Levitra a okamžitě vyhledejte svého lékaře. Byly hlášeny případy náhlého zhoršení nebo ztráty sluchu.

Pravděpodobnost, že se objeví nežádoucí účinek, odpovídá následujícím kategoriím:

### **Velmi časté:**

mohou se objevit u více než 1 z 10 uživatelů

- bolest hlavy

### **Časté:**

mohou se objevit u méně než 1 z 10 uživatelů

- závratě
- návaly horka (zrudnutí)
- ucpaný nos nebo rýma

- zažívací obtíže

#### **Méně časté:**

mohou se objevit u méně než 1 ze 100 uživatelů

- otok kůže a sliznic včetně otoku obličeje, rtů a hrdla
- poruchy spánku
- znečitlivění nebo zhoršení citlivosti při doteku
- ospalost
- poruchy zraku; zarudnutí očí, poruchy barevného vidění, bolest očí a další nepříjemné pocity, citlivost na světlo
- zvonění v uších; závrať
- rychlý srdeční rytmus nebo bušení srdce
- dušnost
- ucpaný nos
- reflux žaludeční šťávy (*pálení žáhy*), zánět žaludku, bolesti břicha, průjem, zvracení; nevolnost, sucho v ústech
- zvýšení hladiny jaterních enzymů v krvi
- vyrážka a zarudnutí kůže
- bolest zad nebo svalů; zvýšení svalového enzymu (*kreatinfosfokinázy*) v krvi, svalová ztuhlost
- prodloužení erekce
- malátnost

#### **Vzácné:**

mohou se objevit u méně než 1 z 1000 uživatelů

- zánět spojivek (*konjunktivitida*)
- alergická reakce
- úzkost
- mdloby
- ztráta paměti
- záchvat
- zvýšení nitroočního tlaku (*glaukom*), zvýšené slzení očí
- účinky na srdce (jako je srdeční infarkt, změny srdečního rytmu nebo angina pectoris)
- vysoký nebo nízký krevní tlak
- krvácení z nosu
- ovlivnění výsledku krevních testů sloužících ke kontrole funkce jater
- citlivost kůže na sluneční záření
- bolestivá erekce
- bolesti na hrudi

#### **Velmi vzácné a četnost není známa:**

mohou postihnout méně než 1 z 10 000 uživatelů a četnost z dostupných údajů nelze určit

- Krev v moči (*hematurie*)
- Krvácení z penisu (*penilní hemorhagie*)
- Přítomnost krve v semenu (*hematosperma*)

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

#### **5. Jak přípravek Levitra uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Levitra obsahuje**

- Léčivou látkou přípravku je vardenafil. Jedna tableta obsahuje 20 mg vardenafilu (ve formě hydrochloridu).
- Dalšími pomocnými látkami jsou:  
Jádro tablety: krospovidon, magnesium - stearát, mikrokrystalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý.  
Potah tablety: makrogol 400, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172)

### **Jak přípravek Levitra vypadá a co obsahuje toto balení**

Levitra 20 mg jsou oranžové potahované tablety s logem BAYER ve tvaru kříže na jedné straně a vyznačením síly (20) na straně druhé. Jsou dodávány v blistrech o obsahu 2, 4, 8, 12 a 20 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Držitel rozhodnutí o registraci  
Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Německo

Výrobce  
Bayer Pharma AG  
51368 Leverkusen  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**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**

Jenapharm GmbH & Co. KG  
Tel: +49-(0)3641-64 8888

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 6676900

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30 210 61 87 500

**España**

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

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert) : +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 2999313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: +371-67312687

**Lietuva**

UAB "GlaxoSmithKline Lietuva"  
Tel: +37 05 264 90 00

**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: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
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: +40 21 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  
Puh/Tel: +358-20 785 21

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována v {měsíc RRRR}**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech** Vardenafilum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám, a proto jej nedávejte žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Levitra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Levitra užívat
3. Jak se Levitra užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Levitra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Levitra a k čemu se používá**

Levitra obsahuje vardenafil, léčivou látku patřící do skupiny léčiv zvaných inhibitory fosfodiesterázy typu 5. Tyto přípravky jsou používány k léčbě erektilní dysfunkce (potíží s dosažením a udržením erekce) u dospělých mužů.

Nejméně jeden z deseti mužů mívá občas obtíže s dosažením nebo udržením erekce. Příčiny mohou být tělesné, duševní nebo může jít o kombinaci obou příčin. Ať už je příčina tohoto stavu jakákoli, svalové a cévní změny vedou k tomu, že v penisu nezůstane dostatečné množství krve k dosažení a udržení erekce.

Levitra působí pouze v případě sexuální stimulace. Působí tak, že ve Vašem těle snižuje účinek přirozeně se vyskytující chemické látky, která způsobuje odeznívání erekce. Levitra umožňuje dosažení erekce a její udržení po dostatečně dlouhou dobu k uspokojivému pohlavnímu styku.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Levitra užívat**

##### **Neužívejte přípravek Levitra**

- jestliže jste alergický na vardenafil nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Mezi příznaky alergické reakce patří: vyrážka, svědění, otok obličeje nebo rtů a dušnost.
- jestliže užíváte léčivé přípravky obsahující nitráty, jako např. nitroglycerin k léčbě anginy pectoris nebo léky schopné uvolňovat oxid dusnatý, jako např. amylnitrit. Současné užívání těchto léčiv a přípravku Levitra může vážně ovlivnit Váš krevní tlak.
- jestliže užíváte ritonavir nebo indinavir (léky užívané k léčbě HIV infekce).
- jestliže je Vám více než 75 let a užíváte ketokonazol nebo itrakonazol (léky užívané k léčbě plísňových onemocnění).
- jestliže máte závažnou srdeční chorobu nebo závažné onemocnění jater.
- jestliže jste pravidelně dialyzován.
- jestliže jste v nedávné době prodělal cévní mozkovou příhodu nebo srdeční infarkt.
- jestliže máte nebo jste měl nízký krevní tlak.



- trpíte-li Vy sám nebo někdo z Vaší rodiny degenerativním očním onemocněním (např. retinitis pigmentosa).
- pokud se u Vás kdykoli v minulosti objevila ztráta zraku v důsledku poškození optického nervu vznikajícího při nedostatečném prokrvení - onemocnění známé jako neareritická ischemická neuropatie optického nervu (NAION)

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Levitra se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem

### **Zvláštní opatření při použití přípravku Levitra je zapotřebí**

- jestliže máte potíže se srdcem. V tomto případě může být pro Vás sexuální aktivita nebezpečná.
- jestliže máte nepravidelný srdeční tep (srdeční arytmie) nebo vrozenou srdeční chorobu ovlivňující Váš elektrokardiogram.
- jestliže máte nějakou deformitu (změnu tvaru) penisu. Mezi tyto stavy patří tzv. angulace, Peyronieho choroba a kavernózní fibróza.
- jestliže trpíte onemocněním, při kterém může docházet k přetrvávající erekci, která neodeznívá (priapismus). Mezi tato onemocnění patří srpkovitá anémie, mnohočetný myelom nebo leukémie.
- jestliže máte žaludeční vřed (nazývaný též peptický vřed).
- jestliže trpíte poruchou krvácivosti (např. hemofilii).
- jestliže užíváte k léčbě poruchy erekce ještě nějakou jinou léčbu, včetně přípravku Levitra potahované tablety (viz část: Další léčivé přípravky a přípravek Levitra).
- Pokud zaznamenáte náhlé zhoršení nebo ztrátu zraku, přestaňte užívat přípravek Levitra a okamžitě vyhledejte lékaře.

### **Děti a dospívající**

Levitra není určena pro používání u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Levitra**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval/a nebo které možná budete užívat, včetně léčivých přípravků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Některá léčiva mohou vyvolat obtíže, jedná se zejména o:

- Nitráty, léky užívané k léčbě anginy pectoris, nebo léky schopné uvolňovat oxid dusnatý, např. amylnitrit. Současné užívání těchto léciv s přípravkem Levitra může vážně ovlivnit Váš krevní tlak. Levitra neužívejte a informujte svého lékaře.
- Léčiva užívaná k léčbě poruch srdečního rytmu, jako jsou chinidin, prokainamid, amiodaron nebo sotalol.
- Ritonavir nebo indinavir, léky užívané k léčbě HIV infekce. Levitra neužívejte a informujte svého lékaře.
- Ketokonazol nebo itrakonazol, léky užívané k léčbě plísňových onemocnění.
- Erytromycin nebo klaritromycin, makrolidová antibiotika.
- Alfablokátoři, skupina léciv užívaných k léčbě vysokého krevního tlaku, nebo k léčbě zvětšené prostaty (benigní hyperplazie prostaty).

Přípravek Levitra tablety dispergovatelné v ústech neužívejte v kombinaci s jinou léčbou erektilní dysfunkce, včetně léčby přípravkem Levitra potahované tablety.

### **Užívání přípravku Levitra s jídlem a pitím**

- Přípravek Levitra můžete užívat s jídlem nebo nalačno, nezapíjejte ho však žádnou tekutinou.
- Při užití přípravku Levitra nepijte grapefruitovou šťávu. Mohlo by dojít k ovlivnění účinku přípravku.
- Pití alkoholických nápojů může zhoršovat poruchy erekce.

### **Těhotenství a kojení**

Přípravek Levitra není určen pro ženy.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů:**

U některých osob může Levitra způsobit závratě nebo poruchy vidění. Pokud pociťujete po užití přípravku Levitra závratě nebo poruchy vidění, neříd'te motorové vozidlo ani neobsluhujte přístroje nebo stroje.

### **Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech obsahuje aspartam a sorbitol.**

- Aspartam je zdrojem fenylalaninu a může být nebezpečný pro pacienty s onemocněním nazývaným fenylketonurie.
- Sorbitol: jestliže Vám lékař řekl, že špatně snášíte některé cukry, informujte svého lékaře, než začnete tento přípravek užívat.

### **3. Jak se Levitra užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Doporučená dávka přípravku je 10 mg.

Tabletu Levitra užíjte přibližně 25 až 60 minut před předpokládanou sexuální aktivitou. Při současně sexuální stimulaci může být dosaženo erekce kdykoli v období 25 minut až 4 - 5 hodin po užití přípravku.



- Tabletou dispergovatelnou v ústech vyjměte z blistru až těsně před užitím. Suchýma rukama uchopte vnitřní balení obsahující blistr, vysuňte okraj blistru z jeho obalu a jemně shora zatlačte a vytlačte tabletu do dlaně. Tabletou nelámejte ani nedrt'te.
- Vložte celou tabletu dispergovatelnou v ústech do úst, na jazyk, kde se během několika sekund rozpustí, pak spolkněte se slinami. Při užívání se tablety dispergovatelné v ústech nesmějí zapíjet žádnou tekutinou.

**Levitra tablety dispergovatelné v ústech neužívejte** v kombinaci s žádnými jinými formami přípravku Levitra.

**Levitr'u užívejte pouze jednou denně, ne častěji.**

Pokud máte pocit, že přípravek Levitra působí příliš silně nebo naopak příliš slabě, řekněte to svému lékaři. V závislosti na účinku přípravku ve Vašem individuálním případě může lékař doporučit přejít na jinou lékovou formu přípravku Levitra v jiné dávce.

### **Jestliže jste užil více tablet přípravku Levitra, než jste měl**

Při užití přípravku Levitra ve větším množství se může vyskytnout více nežádoucích účinků nebo se mohou objevit silné bolesti zad. Pokud užijete více tablet přípravku Levitra než bylo doporučeno, oznamte to svému lékaři.

Jestliže máte jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nežádoucí účinky bývají obvykle mírné až středně závažné.

Pacienty byly zaznamenány případy částečného, náhlého, dočasného nebo trvalého snížení nebo ztráty zraku jednoho nebo obou očí. Přestaňte užívat přípravek Levitra a okamžitě vyhledejte svého lékaře. Byly hlášeny případy náhlého zhoršení nebo ztráty sluchu.

Pravděpodobnost, že se objeví nežádoucí účinek, odpovídá následujícím kategoriím:

##### **Velmi časté:**

mohou se objevit u více než 1 z 10 uživatelů

- bolest hlavy

##### **Časté:**

mohou se objevit u méně než 1 z 10 uživatelů

- závratě
- návaly horka (zrudnutí)
- ucpaný nos nebo rýma
- zažívací obtíže

##### **Méně časté:**

mohou se objevit u méně než 1 ze 100 uživatelů

- otok kůže a sliznic včetně otoku obličej, rtů a hrdla
- poruchy spánku
- znecitlivění nebo zhoršení citlivosti při doteku
- ospalost
- poruchy zraku; zarudnutí očí, poruchy barevného vidění, bolest očí a další nepříjemné pocity, citlivost na světlo
- zvonění v uších; závratě
- rychlý srdeční rytmus nebo bušení srdce
- dušnost
- ucpaný nos
- reflux žaludeční šťávy (*pálení žáhy*), zánět žaludku, bolesti břicha, průjem, zvracení; nevolnost, sucho v ústech
- zvýšení hladiny jaterních enzymů v krvi
- vyrážka a zarudnutí kůže
- bolest zad nebo svalů; zvýšení svalového enzymu (*kreatinfosfokinázy*) v krvi, svalová ztuhlost
- prodloužení erekce
- malátnost

##### **Vzácné:**

mohou se objevit u méně než 1 z 1000 uživatelů

- zánět spojivek (*konjunktivitida*)
- alergická reakce
- úzkost
- mdloby
- ztráta paměti
- záchvat
- zvýšení nitroočního tlaku (*glaukom*), zvýšené slzení očí
- účinky na srdce (jako je srdeční infarkt, změny srdečního rytmu nebo angina pectoris)
- vysoký nebo nízký krevní tlak
- krvácení z nosu
- ovlivnění výsledku krevních testů sloužících ke kontrole funkce jater
- citlivost kůže na sluneční záření

- bolestivá erekce
- bolesti na hrudi

**Velmi vzácné a četnost není známa:**

mohou postihnout méně než 1 z 10 000 uživatelů a četnost z dostupných údajů nelze určit

- Krev v moči (*hematurie*)
- Krvácení z penisu (*penilní hemorhagie*)
- Přítomnost krve v semenu (*hematosperma*)

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

**5. Jak přípravek Levitra uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici za „Použitelné do“ a na blistru a jeho obalu za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

**6. Obsah balení a další informace**

**Co přípravek Levitra obsahuje**

- Léčivou látkou přípravku je vardenafil. Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje 10 mg vardenafilu (ve formě hydrochloridu).
- Dalšími pomocnými látkami jsou: magnesium-stearát, aspartam (E951), aroma máty peprné, mannitol (E421), sorbitol (E420), krosповidon a koloidní bezvodý oxid křemičitý

**Jak přípravek Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech vypadá a co obsahuje toto balení**

Levitra 10 mg tablety dispergovatelné v ústech jsou kulaté, bílé barvy. Jsou dodávány v blistrech o obsahu 1, 2, 4 nebo 8 tablet (obsahuje Al/Al nebo Al/Al blistry v obalech blistrů).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Držitel rozhodnutí o registraci  
Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Německo

Výrobce  
Bayer Pharma AG  
51368 Leverkusen  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**België/Belgique/Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел.: +359-(0)2 81 401 01

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

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

**Deutschland**

Jenapharm GmbH & Co. KG  
Tel: +49-(0)3641-64 8888

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372 655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  
Τηλ: +30 210 61 87 500

**España**

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

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert) : +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-1-2999313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371 67 845 563

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +37 05 23 36 868

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

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

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
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)1-711 460

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

SC Bayer SRL.  
Tel: +40-21-529 59 00

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421 2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44-(0)1635-56 3000

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována v {měsíc RRRR}**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>