

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Левитра 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Левитра 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Левитра 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: варденафила гидрохлорида тригидрат микронизированный.

Левитра 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5,926 мг варденафила гидрохлорида тригидрата микронизированного, что эквивалентно 5 мг варденафила;

Левитра 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 11,852 мг варденафила гидрохлорида тригидрата микронизированного, что эквивалентно 10 мг варденафила;

Левитра 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 23,705 мг варденафила гидрохлорида тригидрата микронизированного, что эквивалентно 20 мг варденафила.

Полный список вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Левитра 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-оранжевого до серовато-оранжевого цвета, с гравировкой: на одной стороне - фирменный байеровский крест, на другой - обозначение дозировки «5»;

Левитра 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-оранжевого до серовато-оранжевого цвета, с гравировкой: на одной стороне - фирменный байеровский крест, на другой - обозначение дозировки «10»;

Левитра 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-оранжевого до серовато-оранжевого цвета, с гравировкой: на одной стороне - фирменный байеровский крест, на другой - обозначение дозировки «20».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению.

Эректильная дисфункция (неспособность достигать и сохранять эрекцию, необходимую для совершения полового акта).

Для того чтобы препарат Левитра был эффективен, требуется сексуальная стимуляция.

4.2. Режим дозирования и способ применения.

Режим дозирования

В начале лечения рекомендуемая доза составляет 10 мг (приблизительно за 25-60 мин до сексуального контакта). Однако было показано, что препарат Левитра эффективен и при приеме за 4-5 часов до сексуальной активности. Максимальная частота приема препарата – 1 раз в сутки. В зависимости от эффективности и переносимости лечения доза может быть увеличена до 20 мг или снижена до 5 мг в сутки. Максимальная рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. Рекомендуется с осторожностью увеличивать дозу варденафила до максимальной (20 мг) с учетом переносимости.

Дети (до 18 лет)

Применение препарата Левитра не показано у пациентов этой возрастной категории.

Нарушение функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг в сутки. В дальнейшем в зависимости от эффективности и переносимости лечения доза может быть увеличена. У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд-Пью) максимальная рекомендованная доза 10 мг.

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика варденафила не изучалась.

Нарушение функции почек

Изменение режима дозирования не требуется у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени ($КК > 50-80$ мл/мин), средней степени ($КК > 30-50$ мл/мин) и тяжелой степени ($КК < 30$ мл/мин) нарушения функции почек.

Пациенты с сопутствующим приемом ингибиторов СYP3A4

Противопоказано совместное применение препарата Левитра с мощными ингибиторами СYP3A4, такими как кетоконазол и итраконазол (в лекарственных формах для приема внутрь) у мужчин старше 75 лет (см. раздел 4.3).

При совместном применении с ингибиторами СYP3A4 эритромицином или кларитромицином доза препарата Левитра не должна превышать 5 мг.

Противопоказано совместное применение с ингибиторами протеазы ВИЧ, такими, как индинавир и ритонавир, лекарственными средствами, содержащими кобицистат, и их комбинациями (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5).

Способ применения

Препарат Левитра принимают внутрь независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания.

- гиперчувствительность к действующему веществу, перечисленному в части 2, и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- одновременное применение с нитратами или препаратами, которые являются донаторами оксида азота;
- одновременное применение с риоцигуатом, стимулятором растворимой гуанилатциклазы;
- одновременное применение с мощными ингибиторами СYP3A4, такими как кетоконазол и итраконазол (в лекарственных формах для приема внутрь) у мужчин старше 75 лет; индинавир, ритонавир и их комбинации; лекарственные средства, содержащие кобицистат;
- тяжелая хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA);
- у пациентов с односторонней потерей зрения в анамнезе вследствие неартериитной передней ишемической оптической нейропатии, вне зависимости от связи с предшествующим приемом ингибиторов ФДЭ-5;
- безопасность препарата Левитра не исследовалась и, пока соответствующие данные не получены, его применение не рекомендуется у пациентов со следующими состояниями:

- тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- заболевания почек в терминальной стадии, требующие гемодиализа;
- артериальная гипотензия (систолическое давление в покое менее 90 мм рт.ст.);
- недавно перенесенный инсульт или инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев);
- нестабильная стенокардия;
- наследственные дегенеративные заболевания сетчатки, например, пигментный ретинит;
- детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

С осторожностью

Следует применять препарат с осторожностью у пациентов с анатомической деформацией полового члена (искривление, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони); со стенозом аорты или идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом; с заболеваниями, предрасполагающими к приапизму (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкомия); при гипокалиемии; у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT; одновременно с антиаритмическими препаратами классов IA и III; одновременно с умеренными ингибиторами CYP3A4, такими как эритромицин и кларитромицин (может потребоваться коррекция дозы варденафила). У пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет) максимальная доза варденафила (20 мг) может хуже переноситься. Пациентам со склонностью к кровотечениям и с обострением язвенной болезни препарат следует назначать только после оценки соотношения польза-риск.

Препарат принимается внутрь. Препарат Левитра можно принимать независимо от приема пищи. Для достижения эффективности лечения необходим достаточный уровень сексуальной стимуляции.

До назначения препарата необходимо провести сбор анамнеза заболевания и физикальный осмотр пациента с целью диагностики эректильной дисфункции и выявления ее потенциальных причин.

Прежде чем начинать лечение эректильной дисфункции, врач должен оценить состояние сердечно-сосудистой системы пациента, поскольку существует риск развития осложнений со стороны сердца во время сексуальной активности. Варденафил обладает сосудорасши-

ряющими свойствами, что может сопровождаться незначительным и временным снижением АД. Пациенты с обструкцией путей оттока из левого желудочка, например, с аортальным стенозом, идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом, могут быть чувствительными к действию вазодилататоров, включая ингибиторы ФДЭ-5.

На фоне приема варденафила регистрировались тяжелые сердечно-сосудистые осложнения, в том числе внезапная смерть, тахикардия, инфаркт миокарда, желудочковая тахикардия, стенокардия и нарушения мозгового кровообращения (включая транзиторную ишемическую атаку и кровоизлияние в мозг). Большинство пациентов, у которых были зарегистрированы эти осложнения, ранее уже имели факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, невозможно окончательно определить, связаны ли эти события непосредственно с этими факторами риска, с применением варденафила, с сексуальной активностью или с комбинацией этих или других факторов.

Лекарственные препараты для лечения эректильной дисфункции должны с осторожностью применяться у пациентов с анатомическими деформациями полового члена (искривление, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони) и у пациентов с заболеваниями, сопряженными с повышенным риском развития приапизма (такими как серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкомия).

Безопасность и эффективность совместного применения варденафила в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, с варденафилом в форме таблеток, диспергируемых в полости рта, или с другими методами лечения эректильной дисфункции не изучались. В связи с этим использование таких комбинаций не рекомендуется.

Максимальная доза варденафила (20 мг) может хуже переноситься пожилыми пациентами (в возрасте ≥ 65 лет) (см. разделы 4.2 и 4.8).

Влияние на длительность интервала QT

При однократном применении препарата Левитра в дозах 10 мг и 80 мг отмечалось увеличение длительности интервала QT в среднем на 8 мсек и 10 мсек соответственно. Однократная доза 10 мг варденафила при совместном применении с 400 мг гатифлоксацина, действующего вещества с сопоставимым влиянием на интервал QT, оказывала аддитивный эффект QT, равный 4 мсек, по сравнению с применением только лишь этого действующего вещества. Клиническая значимость этих изменений QT неизвестна.

Неизвестно, насколько важна эта тенденция для клинической практики и может ли она быть распространена на всех пациентов при любых обстоятельствах, поскольку многое будет зависеть от индивидуальных факторов риска и восприимчивости в каждом конкретном случае. В связи с этим, следует избегать назначения препарата Левитра у пациентов с соот-

ветствующими факторами риска, например, гипокалиемией, врожденным удлинением интервала QT и у пациентов, принимающих антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, прокаинамид) или класса III (например, амиодарон, соталол).

Безопасность и эффективность препарата Левитра в комбинации с другими методами лечения эректильной дисфункции не изучалась, поэтому их совместное применение не рекомендуется.

Влияние на зрение

На фоне приема препарата Левитра и других ингибиторов ФДЭ-5 были зарегистрированы случаи нарушения зрения и неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (НПИНЗН). Анализ данных наблюдений указывает на повышенный риск возникновения острой НПИНЗН у мужчин с эректильной дисфункцией после применения ингибиторов ФДЭ-5, таких как варденафил, тадалафил и силденафил. Поскольку это может быть актуально для всех пациентов, принимающих варденафил, следует сообщать пациентам, что в случае появления внезапного дефекта зрения необходимо прекратить прием препарата Левитра и срочно проконсультироваться с лечащим врачом.

Сочетанное применение с альфа-адреноблокаторами

Сочетанная терапия альфа-адреноблокаторами и препарата Левитра может сопровождаться развитием артериальной гипотензии с соответствующей клинической картиной, поскольку эти препараты обладают вазодилатирующим эффектом. Сочетанное применение варденафила и альфа-адреноблокаторов допустимо только при наличии стабильных показателей артериального давления на фоне приема альфа-адреноблокаторов, при этом препарат Левитра нужно принимать в минимальной рекомендованной дозе, составляющей 5 мг. Не следует принимать препарат Левитра в одно и то же время с альфа-адреноблокаторами, за исключением тамсулозина, прием которого может совпадать по времени с приемом препарата Левитра. Между приемом варденафила и другими альфа-адреноблокаторами следует соблюдать временной интервал. Терапию альфа-адреноблокаторами следует начинать с минимальной дозы. Постепенное увеличение дозы альфа-адреноблокаторов пациентам, получающим препараты из группы ингибиторов ФДЭ-5, может вести к дальнейшему снижению артериального давления.

Сочетанное применение с ингибиторами CYP3A4

Следует избегать одновременного применения варденафила с мощными ингибиторами CYP3A4, такими как итраконазол и кетоконазол (в лекарственных формах для приема внутрь), поскольку при сочетанном применении с данными лекарственными препаратами достигаются очень высокие концентрации варденафила в плазме.

Предполагается, что совместное применение с грейпфрутами или грейпфрутовым соком увеличит концентрацию варденафила в плазме. Учитывая это, таких сочетаний следует избегать (см. раздел 4.5).

Одновременный прием с ингибиторами протеазы ВИЧ, такими как индинавир и ритонавир, и лекарственными препаратами, содержащими кобицистат, и их комбинациями противопоказан.

Влияние на риск кровотечения

Поскольку препарат Левитра не применялся у пациентов со склонностью к кровотечениям и у пациентов с обострением язвенной болезни, его применение в этих случаях возможно только после тщательной оценки соотношения польза-риск.

Препарат Левитра не влияет на длительность кровотечения, также он не влияет на этот показатель при сочетанном применении с ацетилсалициловой кислотой.

Варденафил не усиливает агрегацию тромбоцитов, вызванную различными препаратами. В концентрации выше терапевтической варденафил вызывает незначительное усиление антиагрегантного действия нитропрусида натрия, который является донатором оксида азота. В исследованиях на крысах при сочетанном применении варденафила и гепарина не отмечено влияния на время кровотечения, однако применение данной комбинации у человека не изучалось.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

Лекарственные препараты, влияющие на фармакокинетику варденафила

CYP-ингибиторы

Варденафил метаболизируется преимущественно с участием печеночных ферментов системы цитохрома P450 (CYP), а именно, изоформы 3A4, а также с некоторым участием изоформ CYP3A5 и CYP2C. Ингибиторы этих ферментов могут снижать клиренс варденафила. Циметидин (400 мг 2 раза в сутки): неспецифический ингибитор цитохрома P450 не оказывает влияния на величину показателей ППК и $C_{\text{макс}}$ препарата Левитра (20 мг) при их одновременном применении.

Эритромицин (500 мг 3 раза в сутки): ингибитор CYP 3A4 вызывающий 4-кратное (300%) увеличение показателя ППК и 3-кратное (200%) увеличение $C_{\text{макс}}$ препарата Левитра (5 мг).

Кетоконазол (200 мг): являясь мощным ингибитором CYP 3A4, кетоконазол вызывает 10-кратное увеличение (900%) ППК и 4-кратное увеличение (300%) $C_{\text{макс}}$ препарата Левитра (5мг).

При сочетанном применении препарата Левитра (10 мг) и ингибитора ВИЧ протеаз индинавира (800 мг 3 раза в сутки) отмечается 16-кратное (1500%) увеличение ППК и 7-кратное (600%) увеличение $C_{\text{макс}}$ варденафила. Через 24 часа после приема концентрация варденафила в плазме составляет приблизительно 4% от его $C_{\text{макс}}$.

Ритонавир (600 мг 2 раза в сутки): в 13 раз повышает $C_{\text{макс}}$ препарата Левитра (5 мг) и в 49 раз его суммарный суточный показатель ППК. Взаимодействие обусловлено тем, что ритонавир, являясь мощным ингибитором CYP3A4 и CYP2C9, блокирует печеночный метаболизм препарата Левитра. Ритонавир значительно удлиняет $T_{1/2}$ варденафила (до 25,7 часа).

При сочетанном применении препарата Левитра с эритромицином, кетоконазолом, итраконазолом, кларитромицином, индинавиром, ритонавиром и лекарственными препаратами, содержащими кобицистат (потенциальные ингибиторы CYP3A4), можно ожидать значительное повышение концентрации варденафила в плазме крови. Препарат Левитра противопоказан при одновременном применении с умеренно активными или мощными ингибиторами CYP3A4, такими как эритромицин, кетоконазол (в дозе более 200 мг), итраконазол (в дозе более 200 мг), кларитромицин, ингибиторы протеазы ВИЧ, такие как индинавир и ритонавир и лекарственные препараты, содержащие кобицистат, и их комбинациями.

Грейпфрутовый сок, являясь слабым ингибитором метаболизма CYP3A4 в стенке кишечника, может вызвать умеренное повышение уровня варденафила в плазме.

Однократный прием антацидов (магния гидроксид и/или алюминия гидроксид) не влияет на показатели ППК и $C_{\text{макс}}$ варденафила.

Биодоступность препарата Левитра (20 мг) также не нарушается при его сочетании с антагонистами H₂-рецепторов ранитидином (150 мг 2 раза в сутки) и циметидином (400 мг 2 раза в сутки).

Влияние варденафила на фармакокинетику и фармакодинамику других лекарственных средств.

Нитраты, донаторы оксида азота

Прием препарата Левитра (10 мг) за время от 24 ч до 1 часа до приема нитроглицерина (0,4 мг сублингвально) не вызывает усиления его антигипертензивного эффекта. В дозе 20 мг за 1-4 часа до применения нитратов (0,4 мг сублингвально) препарат Левитра усиливает их антигипертензивное действие, но, если назначается за 24 часа, то усиления антигипертензивного действия не происходит.

Никорандил является активатором калиевых каналов и содержит в своем составе нитрогруппу. Наличие нитрогруппы в составе никорандила обуславливает высокую вероятность его взаимодействия с варденафилом.

Однако не имеется достаточной информации о потенциальных гипотензивных эффектах варденафила при одновременном применении с нитратами. В связи с этим данная комбинация противопоказана.

Альфа-адреноблокаторы

В связи с сосудорасширяющим действием альфа-адреноблокаторов и варденафила, совместный прием препарата Левитра, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с альфа-адреноблокаторами может приводить у некоторых пациентов к симптоматической гипотензии.

Поскольку известно, что альфа-адреноблокаторы вызывают снижение АД, особенно ортостатическую гипотензию и обморок, вопрос взаимодействия альфа-адреноблокаторов и препарата Левитра при совместном применении тщательно изучался.

Сообщалось об артериальной гипотензии, в некоторых случаях симптоматической, у значительного числа испытуемых после одновременного приема препарата Левитра, в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, нормотензивными добровольцами при одновременном форсированном повышении до высоких доз альфа-адреноблокаторов тамсулозина или теразозина. У пациентов, получавших теразозин, артериальная гипотензия наблюдалась чаще при одновременном применении варденафила и теразозина, чем при раздельном применении этих двух препаратов с интервалом в 6 часов.

На основании результатов исследований взаимодействия, проведенных с варденафилом у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, на фоне стабильной терапии тамсулозином, теразозином или альфузозином отмечалось следующее:

При приеме препарата Левитра, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозах 5, 10 и 20 мг на фоне постоянной терапии тамсулозином не наблюдали клинически значимого дополнительного снижения максимального артериального давления. При приеме препарата Левитра, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, одновременно с 0,4 мг тамсулозина у 2 из 21 пациента наблюдали систолическое давление в положении стоя < 85 мм рт.ст. При приеме препарата Левитра, в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, через 6 часов после приема тамсулозина у 2 из 21 пациента наблюдали систолическое давление в положении стоя < 85 мм рт.ст.

При приеме препарата Левитра, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозе 5 мг совместно с теразозином в дозах 5 или 10 мг у одного из 21 пациента наблюдалась симптомная ортостатическая гипотензия. При приеме варденафила в дозе 5 мг и теразозина с интервалом в 6 часов артериальная гипотензия не наблюдалась.

Препарат Левитра, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг или 10 мг применяли через 4 часа после приема алфузозина. Четырехчасовой интервал был выбран для того, чтобы добиться максимального потенциального взаимодействия. После приема препарата Левитра через 4 часа после приема алфузозина, не было выявлено клинически значимого максимального дополнительного снижения артериального давления в течение 10 часов после приема препарата Левитра. У двух пациентов после приема препарата Левитра в дозе 5 и 10 мг произошло снижение систолического артериального давления в положении стоя по сравнению с исходным уровнем более чем на 30 мм рт. ст. Случаев снижения систолического артериального давления в положении стоя ниже 85 мм рт. ст. в этом исследовании выявлено не было. Два пациента сообщили о головокружении после приема препарата Левитра в дозе 5 мг. Один пациент отметил головокружение после приема 10 мг препарата Левитра, и один пациент сообщил о головокружении после приема плацебо. Основываясь на результатах данного исследования, соблюдение интервала между приемом алфузозина и препарата Левитра не требуется.

Случаев обмороков в этом исследовании и в более ранних исследованиях с применением алфузозина или теразозина не было.

Сочетанное применение препарата Левитра и альфа-адреноблокаторов допустимо только при наличии стабильных показателей артериального давления на фоне приема альфа-адреноблокаторов, при этом препарат Левитра следует назначать в минимальной рекомендованной дозе, составляющей 5 мг. У пациентов, уже принимающих оптимальную дозу препарата Левитра в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, лечение альфа-адреноблокаторами следует начинать с самых низких доз. Постепенное увеличение дозы альфа-адреноблокатора может сопровождаться последующим снижением артериального давления у пациентов, принимающих ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ-5), в том числе варденафил. Не следует принимать препарат Левитра в одно и то же время с альфа-адреноблокаторами, за исключением алфузозина и тамсулозина, прием которого может совпадать по времени с приемом препарата Левитра. Между приемом препарата Левитра и другими альфа-адреноблокаторами следует соблюдать временной интервал. При одновременном применении теразозина и препарата Левитра необходимо соблюдать 6-ти часовой интервал между приемами препаратов.

Риоцигуат

В исследованиях на животных был показан аддитивный эффект в отношении системного артериального давления в случае применения силденафила или варденафила в комбинации с риоцигуатом. Повышение дозы силденафила или варденафила приводило в некоторых

случаях к большему, чем пропорциональному, снижению системного артериального давления.

В экспериментальном исследовании применение однократных доз риоцигуата пациентам с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), которым проводилось лечение силденафилом, приводило к аддитивному гемодинамическому эффекту. У пациентов с ЛАГ, которым проводилось лечение комбинацией силденафила и риоцигуата, частота отмены лечения была выше, преимущественно из-за артериальной гипотензии, чем у пациентов, которым проводилось лечение только силденафилом.

Одновременное применение препарата Левитра и риоцигуата, стимулятора растворимой гуанилатциклазы (sGC), противопоказано (см. раздел 4.3).

Прочие препараты

По результатам исследований *in vitro*, нельзя исключать, что влияние варденафила на субстраты Р-гликопротеина более значимое, чем влияние дигоксина. Согласно опубликованной литературе, примером высокочувствительного субстрата Р-гликопротеина может служить дабигатран.

Одновременное применение дигоксина (0,375 мг) и препарата Левитра (20 мг) через день в течение более 14 дней не сопровождается их взаимодействием.

Препарат Левитра (10 мг и 20 мг) не влияет на длительность кровотечения, когда применяется в качестве монотерапии и в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в низкой дозе (2 таблетки по 81 мг).

Препарат Левитра (20 мг) не потенцирует гипотензивный эффект алкоголя (0,5 г/кг массы тела), фармакокинетика варденафила не нарушается.

Ацетилсалициловая кислота, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики и противодиабетические препараты (препараты сульфонилмочевины и метформин), слабые ингибиторы CYP3A4 не влияют на фармакокинетику варденафила.

Препарат Левитра (20 мг) не изменяет показатели ППК и $C_{\text{макс}}$ глибенкламида (Глибурид в дозе 3,5 мг) при их совместном применении. Также показано, что фармакокинетика варденафила не изменяется при его одновременном применении с глибенкламидом.

Фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия (влияние на протромбиновое время и факторы свертывания II, VII, X) не отмечаются при совместном применении препарата Левитра (20 мг) с варфарином (25 мг).

Не отмечено значимого фармакодинамического или фармакокинетического взаимодействия при одновременном применении препарата Левитра 20 мг и нифедипина (30 или

60 мг). В сравнении с плацебо препарат Левитра вызывает дополнительное снижение систолического и диастолического артериального давления (АД) в среднем на 5,9 мм рт. ст. и 5,2 мм рт. ст., соответственно.

Отсутствуют данные о совместном применении варденафила и неспецифических ингибиторов фосфодиэстеразы, таких как теофиллин или дипиридамола.

4.6. Фертильность, беременность и лактация.

Препарат не показан к применению у женщин.

Беременность

Клинические исследования варденафила у беременных женщин не проводились.

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии варденафила на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

При управлении транспортными средствами и работе с механизмами следует соблюдать осторожность.

В клинических исследованиях при применении варденафила отмечались эпизоды головокружения и нарушения зрения.

Перед тем как управлять транспортными средствами и движущимися механизмами пациенты должны знать, как они реагируют на прием препарата Левитра.

4.8. Нежелательные реакции.

Резюме нежелательных реакций

Неблагоприятные реакции (НР), о которых сообщалось в связи с применением препарата Левитра, приведены в таблице. В каждой группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их тяжести. Частота определена как «очень часто ($\geq 1/10$)», «часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)», «нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)», «редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)», «очень редко ($< 1/10\ 000$)».

НР, которые были зафиксированы только в ходе постмаркетинговых наблюдений и частоту которых оценить не удалось, обозначены как «частота неизвестна».

Постмаркетинговые наблюдения: кровоизлияния в головной мозг, транзиторная ишемическая атака, нестабильная стенокардия, желудочковая аритмия при одновременном применении с другими лекарственными препаратами этой группы.

НР, обнаруженные у пациентов во всех клинических испытаниях по всему миру, включая те, которые считают связанными с препаратом у $\geq 0,1\%$ пациентов или редкими и серьезными по их характеру. Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
	$>10\%$	$>1\%$ и $<10\%$	$>0,1\%$ и $<1\%$	$> 0,01\%$ и $< 0,1\%$	По имеющимся данным частоту возникновения невозможно определить
Инфекционные и паразитарные заболевания				Конъюнктивит	
Нарушения со стороны иммунной системы			Аллергический отек и ангионевротический отек	Аллергические реакции	
Нарушения психики			Нарушения сна	Тревожность	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение	Парестезия и дизестезия Сонливость	Синкопальное состояние (обморок) Судороги Амнезия	Внутричерепное кровоизлияние
Нарушения со стороны органа зрения			Нарушения зрения Гиперемия конъюнктивы глазного яблока Нарушения цветового восприятия Боль в глазных яблоках и ощу-	Повышение внутриглазного давления Повышенная слезоточивость	Неартериитная передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва Дефект поля зрения

НР, обнаруженные у пациентов во всех клинических испытаниях по всему миру, включая те, которые считают связанными с препаратом у $\geq 0,1\%$ пациентов или редкими и серьезными по их характеру. Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
	$>10\%$	$>1\%$ и $<10\%$	$>0,1\%$ и $<1\%$	$>0,01\%$ и $<0,1\%$	По имеющимся данным частоту возникновения невозможно определить
			ощущение дискомфорта в глазах Фотофобия		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения			Звон в ушах Вертиго		Внезапная глухота
Нарушения со стороны сердца			Сердцебиение Тахикардия	Стенокардия Инфаркт миокарда Желудочковые тахикардии	Внезапная смерть
Нарушения со стороны сосудов		Вазодилатация (прилив крови к лицу)		Артериальная гипотензия Артериальная гипертензия	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Заложенность носа	Одышка Заложенность околоносовых пазух	Носовое кровотечение	

НР, обнаруженные у пациентов во всех клинических испытаниях по всему миру, включая те, которые считают связанными с препаратом у $\geq 0,1\%$ пациентов или редкими и серьезными по их характеру. Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
	$>10\%$	$>1\%$ и $<10\%$	$>0,1\%$ и $<1\%$	$>0,01\%$ и $<0,1\%$	По имеющимся данным частоту возникновения невозможно определить
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Диспепсия	Тошнота Боль в животе Сухость во рту Диарея Гастро-эзофагальная рефлюксная болезнь Гастрит Рвота		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение активности «печеночных» трансаминаз	Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Эритема Кожная сыпь	Фотосенсибилизация	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			Боль в спине Повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) Повышенный мышечный тонус и судороги Миалгия		

НР, обнаруженные у пациентов во всех клинических испытаниях по всему миру, включая те, которые считают связанными с препаратом у $\geq 0,1\%$ пациентов или редкими и серьезными по их характеру. Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
	$>10\%$	$>1\%$ и $<10\%$	$>0,1\%$ и $<1\%$	$>0,01\%$ и $<0,1\%$	По имеющимся данным частоту возникновения невозможно определить
Со стороны почек и мочевыводящих путей					Гематурия
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы			Усиление эрекции	Приапизм	Кровотечение из полового члена Гематоспермия
Общие расстройства и нарушения в месте введения			Плохое самочувствие	Боль в груди	

Описание отдельных нежелательных реакций

Сообщалось о случаях развития инфаркта миокарда, ассоциированных по времени с приемом варденафила и сексуальной активностью, но не установлено, связано ли возникновение этого заболевания непосредственно с применением варденафила, сексуальной активностью, сопутствующими заболеваниями или комбинацией этих факторов.

Имеются редкие сообщения о случаях развития неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (НПИНЗН), приводящей к нарушению зрения (включая стойкую утрату зрения), связанных по времени с приемом ингибиторов ФДЭ-5, в том числе препарата Левитра у пациентов, многие из которых имеют сопутствующие факторы риска

развития НПИНЗН, такие как анатомический дефект диска зрительного нерва, возраст старше 50 лет, сахарный диабет, гипертония, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия и курение. Не установлено, связано ли развитие НПИНЗН непосредственно с применением ингибиторов ФДЭ-5, с имеющимися у пациента сопутствующими сосудистыми факторами риска и анатомическими дефектами, комбинацией этих факторов или другими причинами. В двух наблюдательных перекрестных исследованиях оценивался риск развития НПИНЗН при приеме препаратов класса ингибиторов ФДЭ-5. Результаты свидетельствуют о приблизительно двукратном увеличении риска развития НПИНЗН. Однако причинно-следственная связь между применением ингибитора ФДЭ-5 и НПИНЗН не подтверждена (см. раздел 4.4).

Сообщается о случаях нарушения зрения, включая временную или стойкую утрату зрения, которые связаны по времени с приемом ингибиторов ФДЭ-5, в том числе и препарата Левитра. Не установлено, связаны ли эти случаи непосредственно с приемом ингибиторов ФДЭ-5, или с сопутствующими сосудистыми факторами риска, или с другими причинами. Отмечены немногочисленные случаи внезапной глухоты или потери слуха при использовании препаратов из группы ингибиторов ФДЭ-5, в том числе и препарата Левитра. Не установлено, связаны ли эти случаи непосредственно с применением препарата Левитра, сопутствующими факторами риска потери слуха, комбинацией этих факторов или другими причинами.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефоны: +7 (495) 698-45-38, 7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru.

Республика Казахстан:

Адрес: 010000, г. Нур-Султан ул. А. Иманова 13

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

Телефон: + 7 (7172) 78-99-11

Электронная почта: farm@dari.kz

www.ndda.kz.

4.9. Передозировка.

В исследованиях с участием добровольцев разовые дозы варденафила до 80 мг и многократные дозы до 40 мг варденафила, назначаемые один раз в день в течение 4 недель переносились без возникновения серьезных неблагоприятных побочных реакций.

Симптомы

При применении варденафила в дозе 40 мг 2 раза в сутки отмечались выраженные боли в пояснице без признаков токсического действия на мышечную и нервную системы.

Лечение

В случаях передозировки следует проводить стандартную поддерживающую терапию. Поскольку варденафил в высокой степени связывается с белками плазмы, и лишь незначительное количество препарата выводится почками, эффективность гемодиализа маловероятна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: средство лечения эректильной дисфункции –

ФДЭ-5 – ингибитор.

Код АТХ: G04BE09.

Механизм действия и фармакодинамические свойства

Эрекция полового члена представляет собой гемодинамический процесс, в основе которого лежит расслабление гладких мышц пещеристых тел и расположенных в нем артериол. Во время сексуальной стимуляции из нервных окончаний пещеристых тел выделяется оксид азота (NO), активирующий фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению содержания в пещеристых телах циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В результате происходит расслабление гладких мышц пещеристых тел, что способствует увеличению притока крови в половой член. Уровень цГМФ регулируется, с одной стороны, синтезом гуа-

нилатциклазы, а с другой стороны, - расщеплением цГМФ путем гидролиза фосфодиэстеразами (ФДЭ). Самой известной ФДЭ является цГМФ специфическая фосфодиэстераза типа 5 (ФДЭ-5).

Блокируя ФДЭ-5, участвующую в расщеплении цГМФ, варденафил тем самым способствует усилению местного действия эндогенного оксида азота (NO) в пещеристых телах во время сексуальной стимуляции. Повышение уровня цГМФ за счет ингибирования ФДЭ-5 приводит к расслаблению гладких мышц пещеристых тел и увеличению притока крови в них.

Этот эффект обуславливает способность препарата Левитра усиливать естественную реакцию на сексуальную стимуляцию.

Варденафил является мощным и высокоселективным ингибитором ФДЭ-5 (средняя ингибирующая концентрация по отношению к ФДЭ-5 - 0,7 нМ). Ингибирующая активность варденафила на ФДЭ-5 более выражена, чем на другие известные ФДЭ (в 15 раз больше, чем на ФДЭ-6, в 130 раз больше, чем на ФДЭ-1, в 300 раз больше, чем на ФДЭ-11 и в 1000 раз больше, чем на ФДЭ-2,3,4,7,8,9,10).

Прием варденафила в дозе 20 мг способен вызывать эрекцию (достаточную для проникновения) уже через 15 мин. Полный ответ достигается через 25 минут.

5.2. Фармакокинетические свойства.

Изучение биоэквивалентности показало, что препарат Левитра ОДТ в форме таблеток диспергируемых в полости рта (10 мг) не биоэквивалентен препарату Левитра в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой (10 мг). Поэтому таблетки диспергируемые в полости рта не должны использоваться в качестве эквивалента таблеткам, покрытым пленочной оболочкой.

Всасывание

После приема внутрь варденафила в форме таблеток, покрытых оболочкой варденафил быстро всасывается. При приеме натошак ранний пик максимальной концентрации ($C_{\text{макс}}$) может быть достигнут через 15 минут, однако в 90% случаев в среднем максимальная концентрация достигается через 60 мин (от 30 до 120 мин).

Вследствие значительного эффекта первого прохождения абсолютная биодоступность составляет около 15%. В рекомендованном диапазоне доз (5-20 мг) величина показателя «площадь под кривой соотношения концентрация-время» (ППК) и $C_{\text{макс}}$ увеличиваются пропорционально величине дозы.

При приеме варденафила одновременно с пищей, содержащей большое количество жира (57%), скорость всасывания уменьшается с увеличением времени достижения максимальной концентрации ($T_{\text{макс}}$) до 60 мин, а $C_{\text{макс}}$ в среднем снижается на 20% без существенного изменения показателя ППК. При приеме с нормальной пищей, содержащей не более 30% жиров, фармакокинетические параметры варденафила ($C_{\text{макс}}$, $T_{\text{макс}}$, ППК) не изменяются. На основании этих данных варденафил можно применять независимо от приема пищи.

Распределение

Средний объем распределения варденафила в устойчивом состоянии фармакокинетических параметров составляет 208 л, что демонстрирует его хорошее распределение в тканях. Варденафил и его основной метаболит (М1) хорошо связываются с белками плазмы крови (до 95%), причем это свойство является обратимым и не зависит от общей концентрации препарата.

Спустя 90 минут после приема варденафила не более 0,00012% полученной дозы может определяться в сперме здоровых пациентов.

Метаболизм

Варденафил метаболизируется преимущественно печеночными ферментами с участием системы цитохрома CYP3A4, а также CYP3A5 и изоформами CYP2C. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) варденафила составляет 4-5 часов, а основного метаболита М1 (образуемого путем дезэтилирования пиперазиновой части молекулы) – около 4 часов. В крови содержится глюкуронид в форме конъюгата (глюкуроновая кислота), который является частью М1 метаболита. Концентрация остальной части М1 метаболита (неглюкуроновой) составляет 26% от концентрации активного вещества. Профиль селективности в отношении фосфодиэстеразы у М1 сходен с таковым у варденафила; его способность ингибировать ФДЭ-5 *in vitro* составляет 28%, по сравнению с варденафилом, что соответствует 7% эффективности препарата.

Выведение

Общий клиренс варденафила составляет 56 л/ч, конечный $T_{1/2}$ – около 4-5 часов. После приема внутрь варденафил в виде метаболитов выводится преимущественно желудочно-кишечным трактом (91-95% дозы), в меньшей степени почками (2-6% дозы).

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У здоровых пожилых мужчин (старше 65 лет) по сравнению с молодыми мужчинами (18 - 45 лет) печеночный клиренс варденафила снижен. В среднем у пациентов пожилого возраста, принимающих варденафил, ППК увеличивается на 52%, а $C_{\text{макс}}$ – на 34%. Однако разницы в эффективности и безопасности препарата у пациентов пожилого и молодого возраста не отмечается.

Почечная недостаточность

У пациентов с легкой (клиренс креатинина (КК) > 50-80 мл/мин) и умеренной (КК > 30-50 мл/мин) степенью нарушения функции почек фармакокинетические показатели варденафила сопоставимы с показателями здоровых мужчин. При тяжелом нарушении функции почек (КК < 30 мл/мин) среднее значение показателя ППК повышается на 21%, а $C_{\text{макс}}$ снижается на 23%. Достоверной корреляции между клиренсом креатинина и концентрацией варденафила в плазме (ППК и $C_{\text{макс}}$) не отмечается.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, фармакокинетика варденафила не изучалась.

Нарушение функции печени

У пациентов с незначительным и умеренным нарушением функции печени клиренс варденафила снижается пропорционально степени нарушения. При легком нарушении функции печени (класс А по классификации Чайлд-Пью) отмечается увеличение показателей ППК и $C_{\text{макс}}$ в 1,2 раза (ППК на 17%, $C_{\text{макс}}$ на 22%), а при умеренном (класс В по классификации Чайлд-Пью) – на 160% и 130% соответственно.

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика варденафила не изучалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

Ядро таблетки:

Кросповидон

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кремния диоксид коллоидный

Оболочка:

Макрогол 400

Гипромеллоза 15 сР

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый

Краситель железа оксид красный.

6.2. Несовместимость.

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения).

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

Для дозировки 5 мг: по 1 таблетке в Ал/ПП блистере.

Для дозировок 10 мг, 20 мг: по 1 или по 4 таблетки в Ал/ПП блистере.

По 1 блистеру в картонной пачке с контролем первого вскрытия вместе с инструкцией по применению.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом.

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 1, 51373 Леверкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 1, 51373 Leverkusen, Germany

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация:

АО «БАЙЕР»

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2.

Тел.: +7 (495) 231 12 00

www.bayer.ru

Республика Казахстан:

ТОО «Байер КАЗ»

050057 Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 15, офис 301

тел. +7 727 258 80 40

факс: +7 727 258 80 39

e-mail: kz.claims@bayer.com

www.bayer.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Левитра доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>.