

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

ЛЕВИТРА (LEVITRA®)

Регистрационный номер: П No. 015037/01

Торговое название: ЛЕВИТРА

Международное непатентованное название: Варденафил

Химическое название: 2-[2-Этокси-5-(4-этил-пиперазин-1-сульфонил)-фенил]-5-метил-7-пропил-3*H*-имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4-один моногидрохлорид тригидрат

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой

Состав: ЛЕВИТРА 5 мг, 10 мг и 20 мг.

Каждая таблетка содержит 5 мг, 10 мг или 20 мг Варденафила (5.926 мг, 11.852 мг или 23.705 мг Варденафила гидрохлорида тригидрата, соответственно).

Вспомогательные компоненты: кросповидон, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, кремний коллоидный безводный, макрогол 400, гипромеллоза, титана диоксид, железа оксид желтый, железа оксид красный.

Описание: круглые, двояковыпуклые, слегка шероховатые таблетки от светло-оранжевого до серовато-оранжевого цвета, покрытые оболочкой, с тиснением:

Таблетки 5 мг:

на одной стороне «5», на другой – фирменный байеровский крест.

Таблетки 10 мг:

на одной стороне «10», на другой – фирменный байеровский крест.

Таблетки 20 мг:

на одной стороне «20», на другой – фирменный байеровский крест.

Фармакотерапевтическая группа: средство для лечения эректильной дисфункции, ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5).

Код АТХ: G04BE.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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.

Блокируя специфическую фосфодиэстеразу пятого типа (ФДЭ5), участвующую в расщеплении цГМФ, варденафил тем самым способствует усилению местного действия эндогенной окиси азота (NO) в пещеристых телах во время сексуальной стимуляции. Этот

LEVITRA 5202/OE/08

эффект обуславливает способность ЛЕВИТРЫ усиливать реакцию на сексуальную стимуляцию.

Фармакокинетика

Всасывание. После приема внутрь варденафил быстро всасывается. При приеме натощак ранний пик максимальной концентрации (С макс) может быть достигнут через 15 минут, однако в 90% случаев в среднем через 60 мин (от 30 до 120 мин). Абсолютная биодоступность составляет около 15%. В рекомендованном диапазоне доз (5-20 мг) величина показателя «площадь под кривой соотношения концентрация-время» (AUC) и С 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 (Т макс) до 60 мин, а С макс в среднем снижается на 20% без существенного изменения показателя AUC. При приеме с нормальной пищей, содержащей не более 30% жиров, фармакокинетические параметры варденафила (С макс, Т макс, AUC) не изменяются.

Распределение. Средний объем распределения варденафила в устойчивом состоянии фармакокинетических параметров составляет в среднем 208 л, что демонстрирует его хорошее распределение в тканях. Варденафил и его основной метаболит (M1) хорошо связываются с белками плазмы крови (до 95%), причем это свойство является обратимым и не зависит от общей концентрации препарата.

Исходя из результатов измерения содержания варденафила в сперме здоровых мужчин спустя 90 мин после приема, можно предположить, что не более 0.00012% полученной дозы может определяться в сперме пациентов.

Метаболизм. Варденафил метаболизируется преимущественно печеночными ферментами с участием системы цитохрома СYP3A4, а также СYP3A5 и СYP2C9 изоформами. Средний период полувыведения (Т_{1/2}) варденафила составляет 4-5 часов, а основного метаболита M1 – около 4 часов. В крови содержится глюкуронид в форме конъюгата (глюкуроновая кислота), который является частью M1 метаболита. Концентрация остальной части M1 метаболита (неглюкуроновой) составляет 26% от концентрации активного вещества. Профиль селективности в отношении фосфодиэстеразы у M1 сходен с таковым варденафила; in vitro способность подавлять ФДЭ5 составляет 28% по сравнению с Варденафилом, что соответствует 7% эффективности препарата.

Выведение. Общий клиренс варденафила составляет 56 л/ч, конечный Т_{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. У здоровых пожилых мужчин (≥65 лет) по сравнению с молодыми индивидуумами (≤45 лет) печеночный клиренс варденафила снижен. В среднем AUC у пожилых увеличивается на 52%. Однако, различия в эффективности и безопасности препарата у пациентов пожилого и молодого возраста не отмечается.

Почечная недостаточность. У пациентов с легкой (клиренс креатинина, КК >55-80 мл/мин) и умеренной (КК >30-50 мл/мин) степенью нарушения функции почек фармакокинетические показатели варденафила сопоставимы с показателями здоровых. При тяжелом нарушении функции почек (КК <30 мл/мин) среднее значение показателя AUC повышается на 21%, а С макс снижается на 23%. Достоверной корреляции между клиренсом креатинина и концентрацией варденафила в плазме (AUC и С 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 функции печени. При легкой степени печеночной недостаточности (стадия А, по Чайлд-Пью) отмечается увеличение показателей AUC и С макс в 1.2 раза (AUC на 17%, С макс

на 22%), а при умеренной (стадия Б, по Чайлд-Пью) – в 2.6 (160%) и в 2.3 (130%) раза соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами.

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (стадия В, по Чайлд-Пью) фармакокинетика варденафила не изучалась.

Показания к применению.

Эректильная дисфункция (неспособность достичь и сохранить эрекцию, необходимую для совершения полового акта).

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к любому компоненту препарата
- Одновременное применение с нитратами или препаратами, которые являются донаторами оксида азота
- Комбинация с ингибиторами протеаз ВИЧ, такими как индинавир или ритонавир.

С осторожностью следует применять у пациентов с врожденным удлинением интервала QT, с анатомической деформацией полового члена (искривление, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони), с заболеваниями, предрасполагающими к приапизму (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкемия), тяжелым нарушением функции печени, заболеванием почек в терминальной стадии, артериальной гипотонией (систолическое давление в покое ниже 90 мм. рт. ст.), недавно перенесенным инсультом и инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, наследственными дегенеративными заболеваниями сетчатки (например, пигментный ретинит), со склонностью к кровотечениям и с обострением язвенной болезни, аортальным стенозом и идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом.

Способ применения и дозы

Препарат принимается внутрь независимо от приема пищи. В начале лечения рекомендуемая доза составляет 10 мг (приблизительно за 25-60 мин до сексуального контакта). Однако, было показано, что ЛЕВИТРА эффективна 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. Для обеспечения адекватной реакции на лечение необходима сексуальная стимуляция.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Начальная доза составляет 5 мг, поскольку в этой возрастной категории снижен клиренс варденафила.

Дети (до 16 лет)

Применение Левитры не показано у пациентов этой возрастной категории.

Нарушение функции печени

У пациентов с незначительным нарушением функции печени (стадия А, по Чайлд-Пью) изменения режима дозирования не требуется. У пациентов с умеренным нарушением (стадия Б, по Чайлд-Пью) функции печени начальная доза составляет 5 мг в сутки. В дальнейшем в зависимости от эффективности и переносимости лечения доза может быть увеличена максимально до 10 мг.

Нарушение функции почек

Изменения режима дозирования не требуется у пациентов с незначительным (КК >50-8-мл/мин), умеренным (КК >30-50 мл/мин) и тяжелым (КК < 30 мл/мин) снижением функции почек.

Побочное действие

ЛЕВИТРА в целом переносится хорошо, побочные эффекты, как правило, незначительно или умеренно выражены и имеют преходящий характер.

Данные плацебо контролируемых клинических исследований

Частота развития $\geq 1\%$

Нервная система: головокружение, головная боль.

Сосудистая система: «приливы» (ощущение жара, покраснение кожи лица, «горячие вспышки»)

Дыхательная система: застойная гиперемия слизистой оболочки носа (отек слизистой, ринит, ринорея).

Пищеварительная система: диспепсия, тошнота.

Данные всех клинических исследований

Наиболее типичные ($\geq 10\%$)

Нервная система: головная боль.

Сосудистая система: «приливы» (ощущение жара, покраснение кожи лица, «горячие вспышки»).

Типичные ($\geq 1\% - < 10\%$)

Нервная система: головокружение

Дыхательная система: застойная гиперемия слизистой оболочки носа (отек слизистой, ринит, ринорея).

Пищеварительная система: диспепсия, тошнота.

Нетипичные ($\geq 0.1\% - < 1\%$)

Нервная система: сонливость

Орган зрения: повышенное слезоотделение, нарушения зрения (яркости зрения)

Сосудистая система: артериальная гипертензия, артериальная гипотония, ортостатическая гипотония

Дыхательная система: одышка, носовое кровотечение

Пищеварительная система: изменение функциональных «печеночных» тестов (повышение аланинаминотрансферазы –АЛТ, аспартатаминотрансферазы –АСТ), повышение гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП)

Кожа: отеки лица, реакции фоточувствительности

Скелетно-мышечная система: миалгия, боль в спине, повышение креатинфосфокиназы

Редкие ($\geq 0.01 - < 0.1\%$)

Иммунная система: реакции гиперчувствительности

Психические нарушения: тревога

Нервная система: обморок

Орган зрения: повышение внутриглазного давления

Сердечно-сосудистая система: стенокардия, ишемия миокарда.

Дыхательная система: отек гортани.

Скелетно-мышечная система: повышение мышечного тонуса.

Половая система: удлинение эрекции или болезненная эрекция, приапизм.

Хотя развитие инфаркта миокарда ассоциируется по времени с приемом Варденафила и с сексуальной активностью, но еще не установлено, связано ли возникновение этого заболевания непосредственно с применением Варденафила, или с сексуальной активностью, или с сопутствующими заболеваниями, или с комбинацией этих факторов.

Имеются редкие постмаркетинговые сообщения о случаях развития передней ишемической невралгии зрительного нерва (ПИНЗН), приводящей к нарушению зрения, включая стойкую утрату зрения, связанных по времени с приемом ингибиторов

фосфодиэстеразы 5 типа, в том числе и Левитры, у пациентов, многие из которых имеют сопутствующие факторы риска для развития этого состояния, 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 ПИНЗН непосредственно с применением ингибиторов ФДЭ-5, или с имеющимися у пациента сопутствующими сосудистыми факторами риска и анатомическими дефектами, или с комбинацией этих факторов, или с другими причинами.

Сообщается о случаях нарушения зрения, включая временную или стойкую утрату зрения, которые связаны во времени с приемом ингибиторов ФДЭ-5, в том числе и Левитры. Не установлено, связаны ли эти случаи непосредственно с приемом ингибиторов ФДЭ-5, или с сопутствующими сосудистыми факторами риска, или с другими причинами.

Передозировка

Известно о случаях приема Варденафила в дозе 80 мг 1 раз в сутки и 40 мг 1 раз в сутки в течение более 4 недель без развития серьезных побочных реакций. Однако, в то же время, при применении в дозе 40 мг два раза в сутки наблюдаются выраженные боли в пояснице без признаков токсического действия на мышечную и нервную системы.

В случаях передозировки следует назначить стандартную поддерживающую терапию. Гемодиализ не усиливает выведение препарата, поскольку варденафил хорошо связывается с белками плазмы крови и лишь незначительное количество препарата выделяется почками.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

СУР ингибиторы

Варденафил метаболизируется преимущественно с участием печеночных ферментов системы цитохрома P450 (СУР), а именно, изоформы 3A4, а также с некоторым участием изоформ СУР3A5 и СУР2С. Ингибиторы этих ферментов могут снижать клиренс варденафила.

Циметидин (400 мг 2 раза в сутки): неспецифический ингибитор цитохрома P450 не оказывает влияния на величину показателей AUC и C макс варденафила (20 мг) при их одновременном применении.

Эритромицин (500 мг три раза в сутки): этот ингибитор СУР 3A4 вызывает 4-кратное (300%) увеличение показателя AUC и 3-кратное (200%) увеличение C макс варденафила (5 мг).

Кетоконазол (200 мг): являясь мощным ингибитором СУР 3A4, кетоконазол вызывает 10-кратное увеличение (900%) AUC и 4-кратное увеличение (300%) C макс варденафила (5 мг).

При сочетанном применении варденафила (10 мг) и ингибитора ВИЧ протеаз индинавира (800 мг 3 раза в сутки) отмечается 16-кратное (1500%) увеличение AUC и 7-кратное (600%) увеличение C макс варденафила. Через 24 часа после приема концентрация варденафила в плазме составляет приблизительно 4% от его C макс.

Ритонавир (600 мг два раза в сутки): повышает в 13 раз C макс варденафила (5 мг) и в 49 раз его суммарный суточный показатель AUC. Взаимодействие обусловлено тем, что ритонавир, являясь мощным ингибитором СУР3A4 и СУР2С9, блокирует печеночный метаболизм ЛЕВИТРЫ. Ритонавир значительно удлиняет T_{1/2} ЛЕВИТРЫ до 25,7 часа.

При сочетанном применении варденафила с кетоконазолом, итраконазолом, индинавиром и ритонавиром (мощные ингибиторы СУР 3A4) можно ожидать значительное повышение концентрации препарата в плазме.

Нитраты, донаторы оксида азота

У здоровых добровольцев варденафил (10 мг) при приеме за 24-1 час раньше нитроглицерина (0,4 мг сублингвально) не вызывает усиления его гипотензивного эффекта, в дозе 20 мг за 1 - 4 часа до применения нитратов (0,4 мг сублингвально) усиливает их гипотензивное действие, но, если назначается за 24 часа, то усиления гипотензивного действия не происходит.

Другие

Варденафил (20мг) не изменяет показатели AUC и C макс глибенкламида (глибурида в дозе 3,5 мг) при их совместном применении и наоборот.

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

Значимое фармакокинетическое взаимодействие не наблюдается между варденафилом (20 мг) и нифедипином (30 или 60 мг): варденафил вызывает в положении лежа на спине дополнительное снижение систолического и диастолического артериального давления (АД) в среднем на 5,9 мм рт. ст. и 5,2 мм рт. ст. соответственно.

Поскольку известно, что альфа-блокаторы вызывают снижение АД, особенно постуральную гипотензию и обморок, вопрос взаимодействия альфа-блокаторов и варденафила при совместном применении тщательно изучался.

У здоровых добровольцев присоединение варденафила в дозе 10 мг и 20 мг к предшествующему короткому курсу терапии альфа – адреноблокаторами теразолином в суточной дозе 10 мг или тамсулозином в суточной дозе 0,4 мг вызывает в ортостазе снижение уровня систолического АД разной степени выраженности: ниже 85 мм.рт.ст, на 30 и более мм.рт.ст., а также приводит к развитию постуральной гипотензии с соответствующей клинической картиной. Если препараты назначаются с интервалом приема 6 часов, то случаи снижения систолического АД ниже 85 мм рт. ст. наблюдаются реже, особенно при сочетании с тамсулозином. При комбинации с тамсулозином среднее снижение в ортостазе систолического и диастолического АД составляет 8 мм рт.ст и 7 мм рт. ст. соответственно, независимо от времени приема препаратов. Пациентам с доброкачественной гиперплазией простаты, которые длительно получали альфа-блокаторы тамсулозин в дозе 0,4 мг или теразолин в дозе 5 мг и 10 мг, назначался варденафил в дозе 5 мг одновременно с ними или с интервалом 6 часов, при этом в ортостазе наблюдалось незначительное снижение уровня систолического и диастолического АД (на 6 мм рт. ст и на 3 мм рт. ст соответственно) независимо от альфа-блокатора и времени приема препаратов друг от друга. У 3 пациентов, которые получали тамсулозин, отмечалось снижение в ортостазе систолического АД ниже 85 мм рт.ст без клинических проявлений гипотензии. При одновременном приеме теразолина и варденафила (5 мг) у 5 пациентов систолическое АД снижалось в ортостазе на 30 и более мм рт. ст., а у 1 пациента < 85 мм рт. ст , что сопровождалось головокружением. Однако, если интервал между приемом препаратов составлял 6 часов, то снижения АД и симптомов гипотензии не наблюдалось.

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

Однократный прием Маалокса (антацид: магния гидроксид/алюминия гидроксид) не влияет на показатели AUC и C макс варденафила.

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

Варденафил (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).

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

Ацетилсалициловая кислота, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, диуретики и противодиабетические препараты (сульфонилмочевина и метформин), слабые ингибиторы СYP3A4 не влияют на фармакокинетику варденафила.

Особые указания

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

До назначения препаратов, применяемых для лечения эректильной дисфункции, врач должен оценить состояние сердечно-сосудистой системы, поскольку существует риск развития осложнений со стороны сердца во время сексуальной активности. Варденафил обладает сосудорасширяющими свойствами, что может сопровождаться незначительным или умеренным снижением АД. Пациенты с обструкцией путей оттока из левого желудочка, например, с аортальным стенозом, идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом, могут быть чувствительными к действию вазодилаторов, включая ингибиторы ФДЭ 5-го типа. У мужчин, которым не показана сексуальная активность, вследствие сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания, препараты для лечения эректильной дисфункции не должны применяться.

Поскольку Левитра в терапевтических дозах (10 мг) вызывает удлинение интервала QT, то пациентам с врожденным удлинением интервала QT и тем, которые принимают антиаритмические препараты класса IA (хинидин, прокаинамид) или класса III (амиодарон, соталол), этот препарат не следует назначать.

Препараты для лечения эректильной дисфункции должны применяться с осторожностью у пациентов с анатомической деформацией полового члена (искривление, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони), а также у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома или лейкомия).

Безопасность и эффективность варденафила в комбинации с другими препаратами для лечения эректильной дисфункции не изучалась, поэтому их совместное применение не рекомендуется.

Безопасность варденафила не исследовалась и его применение не рекомендуется у следующих групп пациентов: тяжелые нарушения функции печени, заболевания почек в терминальной стадии, требующие гемодиализа, артериальная гипотензия (систолическое давление в покое <90 мм рт. ст), недавно перенесенный инсульт или инфаркт миокарда (в пределах последних 6 месяцев), нестабильная стенокардия, а также наследственные дегенеративные заболевания сетчатки, например, пигментный ретинит.

Сочетанная терапия альфа-адреноблокаторами и варденафилом может сопровождаться развитием артериальной гипотензии с соответствующей клинической картиной, поскольку эти препараты обладают вазодилатирующим эффектом. Варденафил следует применять не ранее, чем через 6 часов после приема альфа-адреноблокаторов, и его доза не должна превышать 5 мг. Однако, при сочетании с альфа-блокатором тамсулозином, прием препаратов по времени может совпадать.

Доза варденафила не должна превышать 5 мг при его сочетании с эритромицином, кетоконазолом, итраконазолом. Доза кетоконазола и итраконазола при этом не должна превышать 200 мг.

Сочетание с индинавиром и ритонавиром противопоказано.

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

Варденафил 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 антиагрегационного действия нитропруссид натрия, который является донатором оксида азота.

Влияние варденафила и гепарина, при сочетанном применении, на длительность кровотечения не изучена.

Влияние варденафила на гипотензивный эффект нитратов у пациентов не изучено, поэтому комбинированное назначение варденафила и нитратов противопоказано.

В связи с тем, что сексуальная активность связана с определенной степенью кардиального риска, перед тем, как назначать лечение по поводу эректильной дисфункции, врач должен оценить состояние сердечно-сосудистой системы пациента.

Применение в период беременности и лактации

Препарат не показан для применения у женщин, новорожденных и детей.

Влияние на управление транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска.

По 1, 2, 3 или 4 таблетки в Алюм./ПВХ блистер; по 1, 2 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности.

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

В сухом, недоступном для детей месте, при температуре не выше 30°C.

Условия отпуска из аптек.

По рецепту.

Название и адрес изготовителя.

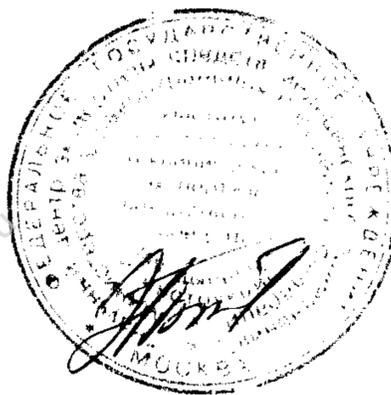
Байер Хелскэр АГ, D-51368, Лeverкузен, Германия

Дополнительную информацию можно получить по адресу:

129010, Москва, Грохольский пер.13, стр.2.

Тел.: +7 (095) 234-20-90

Факс: +7(095) 234-20-70



/ Директор ИДКЭЛС, проф.:

В.В. Чельцов

Менеджер по регистрации:

Ю.В. Кортавенкова

Корт

Больше информации об этом лекарстве на ПроТаблетки

LEVITRA/5202/OE/08

<https://protabletky.ru/levitra/>