

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Левитра® ОДТ

Регистрационный номер: ЛП-001328

Торговое наименование: Левитра® ОДТ

Международное непатентованное наименование: варденафил

Лекарственная форма: таблетки диспергируемые в полости рта

Состав

Каждая таблетка содержит:

Действующее вещество:

варденафила гидрохлорида тригидрат микронизированный 11,85 мг, что эквивалентно 10,0 мг варденафила.

Вспомогательные вещества:

аспартам 1,80 мг, ароматизатор мяты перечной (акация камедь, мальтодекстрин, ментол, мяты перечной листьев масло, мяты полевой листьев масло) 2,70 мг, магния стеарат 4,50 мг, Фармабурст (“Pharmaburst™ В2”) (кросповидон, маннитол, кремния диоксид коллоидный (водный), сорбитол) 159,15 мг.

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета

Фармакотерапевтическая группа: средство лечения эректильной дисфункции – ФДЭ5-ингибитор

Код АТХ: G04BE09

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. Уровень цГМФ регулируется, с одной стороны, синтезом гуанилатциклазы, а с другой стороны - деградацией (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 варденафила 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 ФДЭ11 и в 1000 раз больше, чем на ФДЭ-2,3,4,7,8,9,10). Варденафил повышал цГМФ в изолированном пещеристом теле, что приводило к расслаблению гладких мышц.

Варденафил вызывает эрекцию полового члена, которая зависит от эндогенного оксида азота и стимулируется донаторами оксида азота.

Прием варденафила в дозе 20 мг у некоторых мужчин вызывал эрекцию (достаточную для проникновения) уже через 15 мин. Полный ответ достигался через 25 мин (статистически достоверный и сравнимый с плацебо).

Фармакокинетика

Всасывание

Среднее время достижения C_{\max} после приема препарата натошак варьирует от 45 до 90 мин. При сравнении препарата Левитра® ОДТ в форме таблеток диспергируемых в полости рта (10 мг) с таблетками покрытыми пленочной оболочкой (10 мг), отмечалось увеличение среднего значения AUC (площадь под кривой «концентрация – время») варденафила с 21 до 29 % и снижение C_{\max} на 8-19 %. Прием пищи, содержащей большое количество жира, не оказывал никакого влияния на AUC и время достижения C_{\max} варденафила, однако при этом отмечалось снижение среднего значения C_{\max} варденафила на 35 %. С учетом этих результатов препарат Левитра® ОДТ в форме таблеток диспергируемых в полости рта (10 мг) можно принимать независимо от приема пищи. Если таблетки диспергируемые в полости рта запивать водой, то AUC варденафила

снижается на 29 %, а медианное T_{max} уменьшается на 60 мин, в то время как C_{max} не изменяется. Поэтому препарат Левитра® ОДТ в форме таблеток диспергируемых в полости рта следует принимать, не запивая водой.

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.

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.

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

Метаболизм

Варденафил метаболизируется преимущественно печеночными ферментами с участием изоферментов системы цитохрома P450 (CYP) - CYP3A4, а также CYP3A5 и CYP2C9. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) варденафила после приема таблеток диспергируемых в полости рта (10 мг) составляет 4-6 часов, а основного метаболита M1 (образуемого путем дезэтилирования пиперазиновой части молекулы) – от 3 до 5 час. 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. 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 пациентов в возрасте 65 лет и старше при приеме таблеток диспергируемых в полости рта (10 мг) отмечалось увеличение AUC с 31 до 39 % и C_{\max} с 16 до 21 %, по сравнению с пациентами в возрасте 45 лет и младше. При приеме одной таблетки диспергируемой в полости рта (10 мг) в течение 10 дней пациентами в возрасте до 45 лет и в возрасте 65 лет и старше не отмечалось накопления варденафила в плазме.

Не выявлено различий в эффективности или безопасности препарата у пожилых и более молодых пациентов.

Почечная недостаточность

У пациентов с легкой (клиренс креатинина, КК > 50-80 мл/мин) и умеренной (КК > 30-50 мл/мин) почечной недостаточностью фармакокинетические показатели варденафила сопоставимы с показателями здоровых мужчин. При тяжелой почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин) среднее значение показателя AUC повышается на 21 %, а C_{\max} снижается на 23 %. Достоверной корреляции между клиренсом креатинина и концентрацией варденафила в плазме (AUC и C_{\max}) не отмечается.

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

Нарушение функции печени

У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени клиренс варденафила снижается пропорционально степени нарушения. У пациентов с легкими нарушениями функции печени (класс А по классификации Чайлд-Пью) отмечается увеличение показателей AUC и C_{\max} в 1.2 раза (AUC на 17 %, C_{\max} на 22 %), а у пациентов с умеренными нарушениями (класс В по классификации Чайлд-Пью) – AUC на 160 % и C_{\max} 130 % соответственно по сравнению со здоровыми субъектами.

Безопасность применения таблеток диспергируемых в полости рта (10 мг) не изучалась у пациентов с умеренными нарушениями функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью), поэтому не рекомендуется применение у данной категории пациентов.

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

Показания к применению

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

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

Противопоказания

- гиперчувствительность к варденафилу или к любому из вспомогательных веществ;
- одновременное применение с нитратами или препаратами, которые являются донаторами оксида азота;
- одновременное применение с риоцигуатом, стимулятором растворимой гуанилатциклазы; одновременное применение с умеренно активными или мощными ингибиторами СYP3A4, такими как кобицистат, кетоконазол, итраконазол, ритонавир, индинавир, эритромицин и кларитромицин;
- 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;
- фенилкетонурия;
- наследственная непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- безопасность препарата Левитра® ОДТ не исследовалась и, пока соответствующие данные не получены, его применение не рекомендуется у пациентов со следующими состояниями:
 - печеночная недостаточность средней степени тяжести и тяжелой степени (классы В и С по классификации Чайлд-Пью);
 - заболевания почек в терминальной стадии, требующие гемодиализа;
 - артериальная гипотензия (систолическое АД 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).

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, лейкемия); при гипокалиемии; у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT; одновременно с антиаритмическими препаратами классов IA и III. 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.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат не показан для применения у женщин.

Способ применения и дозы

Препарат Левитра® ОДТ принимается внутрь независимо от приема пищи.

Таблетку принимают сразу же после ее извлечения из упаковки. Таблетку следует держать на языке до ее полного растворения и затем проглотить, не запивая жидкостью.

Максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг 1 раз в сутки (приблизительно за 25-60 мин до сексуального контакта).

Для обеспечения адекватной реакции на лечение необходима сексуальная стимуляция.

Препарат Левитра® ОДТ показал свою эффективность при приеме за 4-5 часов до полового акта.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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

Нарушение функции печени

Применение препарата Левитра® ОДТ 10 мг не рекомендуется в качестве начальной дозы для пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью).

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) следует начинать лечение с препарата Левитра® таблетки покрытые пленочной оболочкой 5 мг. В дальнейшем в зависимости от эффективности и переносимости лечения доза может быть увеличена до 10 мг и 20 мг препарата Левитра® таблетки покрытые пленочной оболочкой или 10 мг препарата Левитра® ОДТ. Для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд-Пью) максимальная рекомендованная доза препарата Левитра® таблетки покрытые

пленочной оболочкой 10 мг.

Применение препарата Левитра® ОДТ не рекомендуется у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести и тяжелой степени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью).

Нарушение функции почек

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

Побочное действие

При применении препарата Левитра® ОДТ в рекомендуемых дозах сообщалось о следующих побочных реакциях (согласно терминологии, принятой ВОЗ).

В зависимости от частоты возникновения были выделены очень частые ($\geq 10\%$), частые ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечастые ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$), редкие побочные реакции ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$) и нежелательные реакции, частоту возникновения которых невозможно определить по имеющимся данным («частота неизвестна»).

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Редко: конъюнктивит.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Нечасто: аллергический отек и ангионевротический отек.

Редко: аллергическая реакция.

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто: головная боль.

Часто: головокружение.

Нечасто: нарушение чувствительности (парестезия, дизестезия), сонливость.

Редко: синкопальное состояние (обморок), судороги.

Частота неизвестна: внутричерепное кровоизлияние.

Нарушения психики:

Нечасто: нарушения сна.

Редко: тревожность, амнезия.

Нарушения со стороны органа зрения:

Нечасто: нарушения зрения, гиперемия конъюнктивы глазного яблока, нарушения цветовосприятия, боль в глазных яблоках и дискомфорт в глазах, фотофобия, повышенная слезоточивость.

Редко: повышение внутриглазного давления.

Частота неизвестна: неартериитная передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва, дефект поля зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

Нечасто: звон в ушах, вертиго.

Частота неизвестна: внезапная глухота.

Нарушения со стороны сердца:

Нечасто: сердцебиение, тахикардия.

Редко: стенокардия, инфаркт миокарда, желудочковые тахикардии.

Частота неизвестна: внезапная смерть.

Нарушения со стороны сосудов:

Часто: вазодилатация (прилив крови к лицу).

Редко: артериальная гипотензия, артериальная гипертензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто: заложенность носа.

Нечасто: одышка, заложенность околоносовых пазух, носовое кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: диспепсия.

Нечасто: тошнота, боль в животе, сухость во рту, диарея, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастрит, рвота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Нечасто: повышение активности трансаминаз (гамма – глутамилтрансферазы).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечасто: эритема, кожная сыпь, фотосенсибилизация.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Нечасто: боль в спине, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), повышенный мышечный тонус и судороги, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Частота неизвестна: гематурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

Нечасто: усиление эрекции.

Редко: приапизм.

Частота неизвестна: кровотечение из полового члена, гематоспермия

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Нечасто: плохое самочувствие.

Редко: боль в груди.

Описание отдельных нежелательных реакций

В постмаркетинговых исследованиях сообщалось о случаях кровоизлияния в мозг, транзиторной ишемической атаки, нестабильной стенокардии, желудочковой аритмии при одновременном применении с лекарственными препаратами этой группы. Сообщалось о случаях развития инфаркта миокарда, ассоциированных по времени с приемом варденафила и сексуальной активностью, но не установлено, связано ли это состояние непосредственно с применением варденафила, или с сексуальной активностью, или с сопутствующими заболеваниями, или с 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 и препарата Левитра® ОДТ, 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, или с имеющимися у пациента сопутствующими сосудистыми факторами риска и анатомическими дефектами, или с комбинацией этих факторов, или с 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 «Особые указания»).

Сообщается о случаях нарушения зрения, включая временную или стойкую утрату зрения, которые связаны во времени с приемом ингибиторов ФДЭ-5, в том числе и препарата Левитра® ОДТ. 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® ОДТ. Не установлено, связаны ли эти случаи непосредственно с приемом препарата Левитра® ОДТ, с сопутствующими факторами риска потери слуха, с комбинацией этих факторов или с другими причинами.

Передозировка

В исследованиях с участием добровольцев разовые дозы варденафила до 80 мг и многократные дозы до 40 мг варденафила в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 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 в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные препараты, влияющие на фармакокинетику варденафила

СУР-ингибиторы

Варденафил метаболизируется преимущественно с участием печеночных ферментов системы цитохрома P450 (СУР), 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 AUC и C_{max} варденафила (20 мг) при их одновременном применении.

Эритромицин (500 мг 3 раза в сутки): ингибитор CYP3A4 вызывающий 4-кратное (300 %) увеличение показателя AUC и 3-кратное (200 %) увеличение C_{max} варденафила в форме таблеток покрытых пленочной оболочкой (5 мг).

Кетоконазол (200 мг): являясь мощным ингибитором CYP3A4, кетоконазол вызывает 10-кратное увеличение (900 %) AUC и 4-кратное увеличение (300 %) C_{max} варденафила в форме таблеток покрытых пленочной оболочкой (5 мг).

При одновременном применении варденафила в виде таблеток покрытых пленочной оболочкой (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_{max} варденафила. Через 24 часа после приема концентрация варденафила в плазме составляет приблизительно 4 % от его C_{max} .

Ритонавир (600 мг 2 раза в сутки), являясь ингибитором ВИЧ протеаз и мощным ингибитором CYP3A4 и CYP2C9, в 13 раз повышает C_{max} варденафила в виде таблеток покрытых пленочной оболочкой (5 мг) и в 49 раз его суммарный суточный показатель AUC. Ритонавир значительно удлиняет $T_{1/2}$ варденафила (до 25,7 часа).

При сочетанном применении варденафила с кобицистатом, эритромицином, кетоконазолом, итраконазолом, кларитромицином, индинавиром и ритонавиром (потенциальные ингибиторы CYP3A4) можно ожидать значительное повышение концентрации варденафила в плазме крови. Варденафил противопоказан при одновременном применении с умеренно активными или мощными ингибиторами CYP3A4, такими как кобицистат, эритромицин, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир и ритонавир.

Однократный прием антацида (магния гидроксид/алюминия гидроксид) не влияет на показатели AUC и C_{max} варденафила.

Биодоступность варденафила (20 мг) также не нарушается при его сочетании с антагонистами H_2 -рецепторов ранитидином (150 мг 2 раза в сутки).

Сведения о взаимодействии варденафила с грейпфрутовым соком и грейпфрутом

Поскольку сок грейпфрута является слабым ингибитором изоферментов CYP3A4, то он может незначительно повышать концентрацию варденафила в плазме крови.

Влияние варденафила на фармакокинетику и фармакодинамику других лекарственных средств.

Нитраты, донаторы оксида азота

Прием варденафила в виде таблеток покрытых пленочной оболочкой (10 мг) в период от 24 ч до 1 часа, предшествующий приему нитроглицерина (0,4 мг сублингвально), не вызывает усиления его антигипертензивного эффекта при приеме у здоровых субъектов. В дозе 20 мг за 1-4 часа до приема нитратов (0,4 мг сублингвально) варденафил усиливает их антигипертензивное действие, но, если назначается за 24 часа, то усиления антигипертензивного действия нитратов не происходит при приеме у здоровых субъектов среднего возраста.

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

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

Сообщалось об артериальной гипотензии, в некоторых случаях симптоматической, у значительного числа испытуемых после одновременного приема варденафила в таблетках покрытых пленочной оболочкой, нормотензивными добровольцами при одновременном форсированном повышении до высоких доз альфа-блокаторов 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 варденафила в виде таблеток покрытых пленочной оболочкой в дозах 5, 10 и 20 мг на фоне постоянной терапии тамсулозином не наблюдалось клинически значимого дополнительного снижения максимального артериального давления. При приеме варденафила в виде таблеток покрытых пленочной оболочкой 5 мг одновременно с 0,4 мг там-

сулозина у 2 из 21 пациента наблюдали систолическое давление в положении стоя < 85 мм рт. ст. При приеме варденафила в виде таблеток 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 варденафила в виде таблеток покрытых пленочной оболочкой в дозе 5 мг совместно с terazозином в дозах 5 или 10 мг у одного из 21 пациента наблюдалась симптомная ортостатическая гипотензия. При приеме варденафила в дозе 5 мг и terazозина с интервалом в 6 часов артериальная гипотензия не наблюдалась.

Оценка артериального давления и пульса в течение 10 часов после приема варденафила в дозировке 5 мг или 10 мг, назначенного через 4 часа после приема алфуозина, не выявила клинически значимого дополнительного снижения максимального среднего артериального давления по сравнению с плацебо. У двух пациентов произошло снижение систолического артериального давления от исходного более чем на 30 мм рт. ст. в положении стоя после приема варденафила в дозе 5 и 10 мг. Случаев снижения систолического артериального давления в положении стоя ниже 85 мм рт. ст. в этом случае выявлено не было. Сообщалось о наличии головокружения у двух пациентов после приема варденафила в дозе 5 мг, у одного пациента – приема 10 мг варденафила, и у одного – после приема плацебо. Так как для выявления максимальных потенциальных взаимодействий был выбран 4-х часовой интервал между приемами доз варденафила и алфуозина, соблюдение интервала времени между приемом препаратов не требуется.

Случаев обмороков в этом случае и при одновременном применении варденафила с алфуозином или terazозином выявлено не было.

Сочетанное применение варденафила и альфа-адреноблокаторов допустимо только при наличии стабильных показателей артериального давления на фоне приема альфа-адреноблокаторов, при этом варденафил нужно применять, начиная с минимальной рекомендованной дозы, составляющей 5 мг (Левитра[®], таблетки покрытые пленочной оболочкой). Поэтому варденафил в форме таблеток диспергируемых в полости рта (10 мг) не должен применяться в качестве начальной дозы при одновременной терапии с альфа-адреноблокаторами. Не следует принимать варденафил в одно и то же время с альфа-адреноблокаторами, за исключением тамсулозина и алфуозина, прием которых может совпадать по времени с приемом варденафила. Между приемом варденафила и других альфа-адреноблокаторов следует соблюдать временной интервал. При одновременном применении terazозина и варденафила необходимо соблюдать 6-ти часовой интервал между приемом 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 варденафила и риоцигуата, стимулятора растворимой гуанилатциклазы (sGC), противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Другие препараты

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

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.

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 (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 СYP3A4 не влияют на фармакокинетику варденафила.

Варденафил (20 мг) не изменяет показатели AUC и C_{max} 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 варденафила (20 мг) с варфарином (25 мг).

Не отмечено значимого фармакокинетического взаимодействия между варденафилом (20 мг) и нифедипином (30 мг или 60 мг). Сочетанный прием варденафила и нифедипина не приводит к значимому фармакодинамическому взаимодействию: в сравнении с плацебо варденафил вызывает дополнительное снижение систолического и диастолического артериального давления (АД) при измерении в положении лежа на спине 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 теofilлин или дипиридамола.

Особые указания

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 сосудорасширяющими 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.

У мужчин, которым не показана сексуальная активность вследствие сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания, препараты для лечения эректильной дисфункции не должны применяться.

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, лейкемия).

Безопасность и эффективность совместного применения варденафила в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и 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) в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, может хуже переноситься пожилыми пациентами (в возрасте ≥ 65 лет) (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Безопасность применения таблеток диспергируемых в полости рта (10 мг) не изучалась у пациентов с умеренными нарушениями функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью), поэтому не рекомендуется применение у данной категории пациентов.

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 применение препарата Левитра® ОДТ следует избегать у пациентов с соответствующими 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).

Влияние на зрение

На фоне приема препарата Левитра® ОДТ и других ингибиторов ФДЭ-5 были зарегистрированы случаи преходящей потери зрения и неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (НПИНЗН). В наблюдательном перекрестном исследовании оценивался риск развития НПИНЗН при приеме препарата класса ингибиторов ФДЭ-5

непосредственно перед развитием НПИНЗН (в течение 5 периодов полувыведения) по сравнению с предыдущим приемом ингибиторов ФДЭ-5. Результаты свидетельствуют о приблизительно двукратном повышении риска развития НПИНЗН при применении ингибиторов ФДЭ-5. В другом исследовании с аналогичным дизайном был получен сходный результат. Ни редкие сообщения в пострегистрационном периоде, ни результаты оценки связи между приемом ингибиторов ФДЭ-5 и развитием НПИНЗН в наблюдательных исследованиях не позволяют сделать вывод о причинно-следственной связи между приемом ингибиторов ФДЭ-5 и развитием НПИНЗН.

При наступлении внезапной потери зрения необходимо прекратить прием препарата Левитра® ОДТ и срочно проконсультироваться с лечащим врачом.

Сочетанное применение с альфа-адреноблокаторами

Сочетанная терапия альфа-адреноблокаторами и варденафилом 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 варденафил нужно принимать в минимальной рекомендованной дозе, составляющей 5 мг (Левитра®[®], таблетки покрытые пленочной оболочкой). Не следует принимать варденафил в одно и тоже время с альфа-адреноблокаторами, за исключением тамсулозина или алфузозина, прием которых может совпадать по времени с приемом варденафила. Между приемом варденафила и других альфа-адреноблокаторов 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.

Влияние на риск кровотечения

Поскольку варденафил 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 нитропруссид 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.

Аспартам

Таблетки диспергируемые в полости рта содержат 1,8 мг аспартама, источник фенилаланина, что опасно при наличии у пациента фенилкетонурии.

Сорбитол

Таблетки диспергируемые в полости рта содержат 7,96 мг сорбитола. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости фруктозы не должны принимать данный препарат.

Дополнительные данные по безопасности

Не установлено токсического (включая репродуктивную токсичность), генотоксического и канцерогенного действия варденафила.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

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

Форма выпуска

Таблетки диспергируемые в полости рта 10 мг.

По 1, 2 или 4 таблетки в блистер из ламинированной алюминиевой фольги (ПА/Ал/ПП - Ал). По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить в оригинальной упаковке.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

**Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано
регистрационное удостоверение**

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

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

Производитель

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 51368 Лёверкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368 Leverkusen, Germany

Организация, принимающая претензии от потребителей:

АО «БАЙЕР»

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

Тел.: +7 (495) 231 12 00

www.bayer.ru

Данная версия инструкции действует с 11.08.2020