

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Levitra 5 mg filmsko obložene tablete  
Levitra 10 mg filmsko obložene tablete  
Levitra 20 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta po 5 mg vsebuje 5 mg vardenafila v obliki vardenafilijevega klorida.  
Ena filmsko obložena tableta po 10 mg vsebuje 10 mg vardenafila v obliki vardenafilijevega klorida.  
Ena filmsko obložena tableta po 20 mg vsebuje 20 mg vardenafila v obliki vardenafilijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Levitra 5 mg filmsko obložene tablete

okrogle tablete oranžne barve, na eni strani je znak BAYER, na drugi pa številka "5"

Levitra 10 mg filmsko obložene tablete

okrogle tablete oranžne barve, na eni strani je znak BAYER, na drugi pa številka "10"

Levitra 20 mg filmsko obložene tablete

okrogle tablete oranžne barve, na eni strani je znak BAYER, na drugi pa številka "20"

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje erektilne disfunkcije pri odraslih moških. Eretilna disfunkcija je nezmožnost doseganja ali ohranjanja erekcije penisa, ki omogoča zadovoljivo spolno aktivnost.

Zdravilo Levitra je učinkovito le ob spolnem vzburjenju.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

*Uporaba pri odraslih moških*

Priporočljiv odmerek je 10 mg, ki ga moški vzame po potrebi približno 25 do 60 minut pred spolnim odnosom. Odmerek zdravila se lahko glede na učinkovitost in dejstvo, kako ga bolnik prenaša, poveča na 20 mg ali zmanjša na 5 mg. Največji priporočeni odmerek je 20 mg. Zdravilo se lahko vzame enkrat na dan. Tablete zdravila Levitra se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Zdravilo začne učinkovati pozneje, če se tableto zaužije s hrano, ki vsebuje veliko maščob (glejte poglavje 5.2).

*Posebne skupine bolnikov*

Starostniki ( $\geq 65$  let)

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati. Pri povečanju odmerka na največji odmerek 20 mg je potrebna previdnost; pri tem je treba upoštevati dejstvo, kako ga bolnik prenaša (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

### Jetrna okvara

Začetni odmerek za bolnike z blago in zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh A-B) je 5 mg. Glede na učinkovitost zdravila in dejstvo, kako ga bolnik prenaša, je lahko naslednji odmerek večji. Največji priporočen odmerek za bolnike z zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh B) je 10 mg (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

### Ledvična okvara

Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Začetni odmerek za bolnike s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) je 5 mg. Glede na učinkovitost zdravila in dejstvo, kako ga bolnik prenaša, se ga lahko poveča na 10 mg in 20 mg.

### Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Levitra ni indicirana pri osebah, mlajših od 18 let. Ustreznih indikacij za uporabo zdravila Levitra pri otrocih in mladostnikih ni.

### Uporaba pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila

#### Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4

Največji odmerek vardenafila za bolnike, ki sočasno jemljejo zdravila, ki zavirajo delovanje CYP3A4 (npr. eritromicin ali klaritromicin), je 5 mg (glejte poglavje 4.5).

### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno jemanje vardenafila in nitratov ali donorjev dušikovega oksida (npr. amil nitrita) v kateri koli obliki je kontraindicirano (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Zdravilo Levitra je kontraindicirano pri bolnikih, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION), tudi če ta dogodek ni bil povezan s predhodnim jemanjem zaviralcev fosfodiesteraze 5 (PDE5) (glejte poglavje 4.4).

Moški, ki se jim spolna aktivnost odsvetuje (npr. s hudimi boleznimi srca in ožilja, kot sta nestabilna angina pectoris ali hudo srčno popuščanje (III. ali IV. razred po lestvici združenja za bolezni srca - *New York Heart Association*)), ne smejo jemati zdravil za zdravljenje erektilne disfunkcije.

Varnost vardenafila ni raziskana v podskupinah bolnikov,

- ki imajo hude motnje pri delovanju jeter (Child-Pugh C),
- ki imajo končno ledvično odpoved, ki zahteva dializno zdravljenje,
- ki imajo hipotenzijo (krvni tlak < 90/50 mmHg),
- ki so doživeli možgansko kap ali miokardni infarkt (v zadnjih šestih mesecih),
- ki imajo nestabilno angino pectoris in znano dedno degenerativno bolezen mrežnice (*retinitis pigmentosa*).

Sočasna uporaba vardenafila in močnih zaviralcev CYP3A4, kot sta ketokonazol in itrakonazol (za peroralno uporabo), je pri moških, starih več kot 75 let, kontraindicirana.

Sočasna uporaba vardenafila in zaviralcev HIV-proteaze, kot sta ritonavir in indinavir, je kontraindicirana, ker sta zelo močna zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev PDE5, vključno z vardenafilom, s stimulatorji gvanilat-ciklaze, kot je riociguat, je kontraindicirana, saj lahko privede do simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja z zdravili je treba pri določanju diagnoze erektilna disfunkcija in vzrokov zanjo, preučiti bolnikovo anamnezo in pregledati bolnika.

Pred začetkom kakršnega koli zdravljenja erektilne disfunkcije mora zdravnik upoštevati kardiovaskularno stanje bolnika, saj obstaja v povezavi s spolno aktivnostjo določena nevarnost poslabšanja srčnih bolezni (glejte poglavje 4.3). Vardenafil deluje vazodilatacijsko in lahko blago in prehodno zniža krvni tlak (glejte poglavje 5.1). Bolniki z obstrukcijo iztisa levega prekata, npr. aortno stenozo in idiopatsko hipertrofično subaortno stenozo, so lahko občutljivi za delovanje vazodilatatorjev, tudi za zaviralce fosfodiesteraze tipa 5.

V časovni povezavi z uporabo vardenafila so poročali o resnih kardiovaskularnih dogodkih, med drugim o nenadni smrti, tahikardiji, miokardnem infarktu, ventrikularni tahiaritmiji, angini pektoris in cerebrovaskularnih motnjah (vključno z tranzitornim ishemičnim napadom in možgansko krvavitvijo). Večina bolnikov, pri katerih so poročali o teh dogodkih, je imela že prisotne dejavnike tveganja za kardiovaskularne bolezni. Ni mogoče ugotoviti ali so ti dogodki, o katerih so poročali, neposredno povezani s temi dejavniki tveganja, z uporabo vardenafila, s spolno aktivnostjo ali s kombinacijo teh ali drugih dejavnikov.

Pri bolnikih z anatomsko deformacijo penisa (npr. angulacija (ukrivljenost), kavernoza fibroza ali Peyronijeva bolezen) ali pri bolnikih z boleznimi, zaradi katerih obstaja večja možnost pojava priapizma (npr. anemija srpastih celic, multipli mielom ali levkemija), je treba zdravila za erektilno disfunkcijo uporabljati previdno.

Študij o varnosti in učinkovitosti zdravljenja z zdravilom Levitra filmsko obložene tablete v kombinaciji z zdravilom Levitra orodisperzibilne tablete ali drugimi zdravili za erektilno disfunkcijo niso izvedli. Tovrstne kombinacije zato niso priporočljive.

Starejši bolniki ( $\geq 65$  let) največji odmerek zdravila Levitra 20 mg filmsko obložene tablete slabše prenašajo (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

##### *Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev alfa*

Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev alfa in vardenafila lahko pri nekaterih bolnikih povzroči simptomatsko hipotenzijo, kajti tako prvi kot drugi spadajo med vazodilatatorje. Sočasno zdravljenje z vardenafilom se lahko začne samo, če je bolnikovo zdravstveno stanje pri zdravljenju z zaviralcem adrenergičnih receptorjev alfa stabilno. Za bolnike, ki se zdravijo z zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa in katerih zdravstveno stanje je stabilno, je zdravljenje z vardenafilom priporočljivo začeti z najmanjšim začetnim odmerkom - 5 mg filmsko obloženimi tabletami. Med zdravljenjem s tamsulozinom ali alfuzosinom se lahko vardenafil vzame kadar koli. Pri sočasnem zdravljenju z vardenafilom in drugimi zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa je potreben med zaužitjem enega in drugega zdravila časovni presledek (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki jemljejo optimalen odmerek vardenafila, je treba zdravljenje z zaviralcem adrenergičnih receptorjev alfa začeti z najmanjšim odmerkom. Pri bolnikih, ki jemljejo vardenafil, utegne biti postopno zvečanje odmerka zaviralca receptorja alfa povezano z dodatnim znižanjem krvnega tlaka.

##### *Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4*

Sočasni uporabi vardenafila in močnih zaviralcev CYP3A4, kot sta ketokonazol in itraconazol (za peroralno uporabo), se je treba izogibati, saj se pri kombiniranju zdravil plazemske koncentracije vardenafila zelo zvečajo (glejte poglavji 4.5 in 4.3).

Med sočasno uporabo zmernih zaviralcev CYP3A4 (npr. eritromicin in klaritromicin), je treba odmerek vardenafila po potrebi prilagoditi (glejte poglavji 4.5 in 4.2).

Če se zdravilo zaužije skupaj z grenivko ali grenivkinim sokom, lahko pričakujemo zvečanje plazemske koncentracije vardenafila. Tej kombinaciji se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

### *Učinek na dobo QTc*

Enkratna peroralna odmerka 10 mg in 80 mg vardenafila podaljšata dobo QT povprečno za 8 oz. 10 msec. Enkratni odmerek 10 mg vardenafila uporabljen sočasno s 400 mg gatifloksacina, učinkovino, ki ima podoben učinek na QT dobo, se doba QT podaljša za 4 msec v primerjavi s posamezno učinkovino. Klinični pomen spremembe QT ni znan (glejte poglavje 5.1). Klinična pomembnost te ugotovitve ni znana in se je ne da posplošiti na vse bolnike v vseh okoliščinah. Odvisna je od dejavnikov tveganja in posameznikove občutljivosti, ki se lahko pojavi kadar koli in pri vsakem bolniku. Za bolnike s pomembnimi dejavniki tveganja, na primer hipokaliemijo, prirojenim podaljšanjem dobe QT, za tiste, ki sočasno jemljejo antiaritmike razreda IA (npr. kinidin, prokainamid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol), je najbolje, da se jemanju zdravil, ki podaljšajo dobo QT, tudi vardenafilu, izogibajo.

### *Učinek na vid*

V povezavi z jemanjem zdravila Levitra in drugih zaviralcev PDE5 so poročali o okvarah vida in o primerih nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION). Analize podatkov iz spremljanj kažejo na povečano tveganje za akutno NAION pri moških z erektilno disfunkcijo, ki so jemali zaviralce PDE5 kot so vardenafil, tadalafil in sildenafil (glejte poglavje 4.8). Ker je to pomembno za vse bolnike, ki jemljejo vardenafil, je bolnika treba opozoriti, da naj v primeru nenadne okvare vida preneha jemati zdravilo Levitra in o tem nemudoma obvesti zdravnika (glejte poglavje 4.3).

### *Učinek na krvavitve*

Študije *in vitro* na človeških trombocitih kažejo, da vardenafil ne deluje antiagregacijsko, vendar pa velike koncentracije vardenafila (večje od terapevtskih) zvečajo antiagregacijski učinek natrijevega nitroprusida kot donorja dušikovega oksida. Vardenafil pri človeku niti sam niti v kombinaciji z acetilsalicilno kislino ne vpliva na čas krvavitve (glejte poglavje 4.5). Podatkov o varnosti uporabe vardenafila pri bolnikih z motnjami krvavitve ali aktivno peptično razjedo ni. Tem bolnikom je treba zato vardenafil predpisovati le po skrbnem pretehtanju koristi in tveganja.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Učinki drugih zdravil na vardenafil

#### *Študije in vitro*

Vardenafil se v glavnem presnavlja s pomočjo jetrnih encimov prek citokroma P450 (CYP), izooblike 3A4; sodelujeta tudi izoobliki CYP3A5 in CYP2C. Zaviralci teh izoencimov lahko zato zmanjšajo očistek vardenafila.

#### *Študije in vivo*

Med sočasnim jemanjem zaviralca HIV-proteaze indinavirja (800 mg trikrat na dan), ki je močan zaviralec CYP3A4, in vardenafila (10 mg filmsko obložene tablete) je površina pod krivuljo plazemskih koncentracij vardenafila (AUC) 16-krat večja, največja koncentracija vardenafila ( $C_{max}$ ) pa je 7-krat večja. Po 24 urah se plazemska raven vardenafila zniža na približno 4 % največje plazemske vrednosti vardenafila ( $C_{max}$ ).

Med sočasnim jemanjem vardenafila (5 mg) in ritonavira (600 mg dvakrat na dan) je največja koncentracija vardenafila ( $C_{max}$ ) 13-krat večja, površina pod krivuljo plazemskih koncentracij vardenafila ( $AUC_{0-24}$ ) pa je 49-krat večja. Medsebojno delovanje je posledica zaviranja presnove vardenafila v jetrih z ritonavirrom. Ritonavir je zelo močan zaviralec CYP3A4, ki zavira tudi CYP2C9 in pomembno podaljša razpolovno dobo vardenafila na 25,7 ur (glejte poglavje 4.3).

Med sočasnim jemanjem ketokonazola (200 mg), ki je močan zaviralec CYP3A4, in vardenafila (5 mg) je bila vrednost AUC vardenafila 10-krat večja,  $C_{max}$  pa 4-krat večja (glejte poglavje 4.4).

Čeprav specifične študije medsebojnega delovanja zdravil niso bile opravljene, predvidevamo, da so pri sočasni uporabi drugih močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. itrakonazola) plazemske ravni vardenafila primerljive s tistimi pri sočasni uporabi ketokonazola. Hkratni uporabi vardenafila in močnih zaviralcev CYP3A4, npr. itrakonazola in ketokonazola (za peroralno uporabo), se je treba izogibati

(glejte poglavji 4.3 in 4.4). Pri moških, starih več kot 75 let, je sočasna uporaba vardenafila in itrakonazola ali ketokonazola kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Med sočasnim jemanjem eritromicina (500 mg trikrat na dan), ki zavira CYP3A4, in vardenafila (5 mg) je bila vrednost AUC vardenafila 4-krat večja,  $C_{max}$  pa 3-krat. Čeprav specifičnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli, se pričakujejo enaki učinki na AUC in  $C_{max}$  vardenafila tudi pri sočasni uporabi klaritromicina. V kombinaciji z zmernim zaviralcem CYP3A4 kot sta eritromicin ali klaritromicin je včasih treba prilagoditi odmerek vardenafila (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Cimetidin (400 mg dvakrat na dan), ki je nespecifičen zaviralec citokroma P450, pri zdravih prostovoljcih med hkratno uporabo vardenafila (20 mg) ni vplival na vrednost AUC vardenafila in  $C_{max}$ .

Ker je grenivkin sok šibak zaviralec presnove CYP3A4 v steni prebavil, lahko povzroči rahlo zvišanje plazemske ravni vardenafila (glejte poglavje 4.4).

Na farmakokinetiko vardenafila (20 mg) ni vplivalo sočasno jemanje antagonista  $H_2$  ranitidina (150 mg dvakrat na dan), digoksina, varfarina, glibenklamida, alkohola (povprečna najvišja raven alkohola v krvi 73 mg/dl) ali posamičnih odmerkov antacida (magnezijev hidroksid/aluminijev hidroksid).

Čeprav specifične študije medsebojnega delovanja niso bile opravljene za vsa zdravila, je analiza farmakokinetike v populaciji pokazala, da na vardenafilovo farmakokinetiko ni vplivala sočasna uporaba acetilsalicilne kisline, zaviralcev angiotenzinske konvertaze, zaviralcev receptorjev beta, šibkih zaviralcev CYP3A4, diuretikov in zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni (sulfonilsečnine in metformin).

#### Učinki vardenafila na druga zdravila

Podatkov o medsebojnem učinkovanju vardenafila in nespecifičnih zaviralcev fosfodiesteraze, kot sta teofilin ali dipiridamol, ni.

#### *Študije in vivo*

V študiji, v kateri je 18 zdravih moških jemalo vardenafil (10 mg) v različnih časovnih presledkih (1 do 24 ur) pred odmerkom nitroglicerina, vardenafil ni zvečal učinka nitroglicerina (0,4 mg sublingvalno) na znižanje krvnega tlaka. Toda 20-miligramski odmerek vardenafila v filmsko obloženih tabletah je zvečal vpliv nitroglicerina (0,4 mg, sublingvalno) na znižanje krvnega tlaka, ki so ga zdravi moški srednjih let vzeli eno in štiri ure po zaužitju vardenafila. 20-miligramski odmerek vardenafila v filmsko obloženih tabletah ni vplival na znižanje krvnega tlaka, če so zdravi moški vzeli nitroglicerin 24 ur po zaužitju enkratnega odmerka vardenafila. Ni pa podatkov o tem, ali vardenafil zveča hipertenzijski učinek nitratov, zato je sočasna uporaba kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Nikorandil je mešanec aktivatorja kalijevih kanalčkov in nitrata. Zaradi vsebnosti nitrata je možno resno medsebojno učinkovanje z vardenafilom.

Ker se lahko med monoterapijo z zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa krvni tlak izrazito zniža (še zlasti se lahko pojavita posturalna hipotenzija in sinkopa), so bile opravljene študije o medsebojnem delovanju vardenafila in drugih zdravil. V dveh študijah o medsebojnem delovanju zdravil, v katerih so sodelovali zdravi prostovoljci, ki so imeli normalen krvni tlak, se je po pospešeni titraciji zaviralcev adrenergičnih receptorjev alfa tamsulozina oziroma terazosina do velikih odmerkov pri pomembnem številu preiskovancev po sočasnem zaužitju vardenafila pojavila hipotenzija (ki je bila v nekaterih primerih simptomatska). Med preiskovanci, ki so dobivali terazosin, se je hipotenzija pojavila pogosteje, kadar so vardenafil in terazosin jemali sočasno, kot pa takrat, ko je od zaužitja odmerka enega in drugega zdravila minilo šest ur.

Ugotovitve študij o medsebojnem delovanju zdravil, v katerih so sodelovali bolniki z benigno hiperplazijo prostate (BHP), ki so se zdravili s tamsulozinom, terazosinom ali alfuzosinom in katerih zdravstveno stanje je bilo stabilno:

- Pri bolnikih, ki so se zdravili s tamsulozinom in katerih zdravstveno stanje je bilo stabilno, jemanje filmsko obloženih tablet po 5-, 10- ali 20 mg vardenafila ni povzročilo simptomatskega znižanja krvnega tlaka, čeprav je stoji izmerjen sistolični krvni tlak pri treh bolnikih (od 21, ki so se zdravili s tamsulozinom), prehodno znašal manj kot 85 mmHg.
- Med sočasnim zdravljenjem s 5 mg vardenafila (filmsko obloženih tablet) in 5 mg ali 10 mg terazosina se je pri enem bolniku (od 21) pojavila simptomatska posturalna hipotenzija. Ta se ni pojavila, če je od zaužitja 5 mg vardenafila do zaužitja terazosina minilo šest ur.
- Pri bolnikih, ki so se zdravili z alfuzosinom in katerih zdravstveno stanje je bilo stabilno, jemanje filmsko obloženih tablet po 5- ali 10 mg vardenafila ni povzročilo simptomatskega znižanja krvnega tlaka v primerjavi s placebom.

Zaradi tega se sočasno zdravljenje sme začeti samo pri bolniku, ki jemlje zaviralec receptorjev alfa in čigar zdravstveno stanje je stabilno. Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralec receptorjev alfa in katerih zdravstveno stanje je stabilno, je treba začeti jemati najmanjši priporočeni odmerek vardenafila, to je 5 mg. Med zdravljenjem s tamsulozinom ali alfuzosinom se lahko zdravilo Levitra vzame kadar koli. Kadar pa je predpisano sočasno zdravljenje z drugimi zaviralci receptorjev alfa in vardenafilom, se od zaužitja enega zdravila do zaužitja drugega priporoča časovni presledek (glejte poglavje 4.4).

Po sočasni uporabi varfarina (25 mg), ki se presnavlja s pomočjo CYP2C9, ali digoksina (0,375 mg) z vardenafilom (20 mg filmsko obložene tablete) se ni pojavila nobena pomembnejša interakcija. Relativna biološka uporabnost glibenklamida (3,5 mg) se med sočasnim jemanjem vardenafila (20 mg) ni spremenila. V posebni študiji, v kateri so bolniki s hipertenzijo jemali vardenafil (20 mg) sočasno z nifedipinom v obliki s počasnim sproščanjem (30 mg ali 60 mg), se jim je sistolični krvni tlak leže dodatno znižal za 6 mmHg, diastolični za 5 mmHg, srčna frekvenca pa se je zvečala za 4 utripe na minuto.

Zaradi sočasne uporabe vardenafila (20 mg filmsko obložene tablete) in alkohola (povprečna največja vrednost alkohola v krvi 73 mg/dl) se učinek alkohola na krvni tlak in srčno frekvenco ni zvečal, pa tudi farmakokinetika vardenafila se ni spremenila.

Vardenafil (10 mg) ni podaljšal časa krvavitve, ki jo je povzročila acetilsalicilna kislina (2 x 81 mg).

#### Riociguat

Predklinične študije so pokazale aditiven učinek na znižanje sistemskega krvnega tlaka pri kombiniranju zaviralcev PDE5 z riociguatom. V kliničnih študijah se je pokazalo, da riociguat povečuje hipotenzivne učinke zaviralcev PDE5. V proučevani populaciji niso dokazali, da bi imela kombinacija zdravil ugoden klinični učinek. Sočasna uporaba riociguata z zaviralci PDE5, vključno z vardenafilom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Uporaba zdravila Levitra ni indicirana pri ženskah. Ni študij o uporabi vardenafila pri nosečnicah. Podatki o vplivu vardenafila na plodnost niso na voljo.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Ker so v kliničnih študijah z vardenafilom poročali o omotici in motnjah vida, morajo bolniki vedeti, kako se odzivajo na zdravilo Levitra, preden začnejo voziti ali delati s strojem.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih pri uporabi zdravila Levitra filmsko obložene tablete ali Levitra 10 mg orodisperzibilne tablete so bili v glavnem prehodni in blagi do zmerni. Neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali in se je pojavil pri  $\geq 10\%$  bolnikov je glavobol.

### Tabelarični pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti glede na klasifikacijo MedDRA: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih:

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Pogosti (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Občasni (<math>\geq 1/1.000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Redki (<math>\geq 1/10.000</math> do <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)</b>
Infekcije in parazitske bolezni				konjunktivitis	
Bolezni imunskega sistema			alergijski edem in angioedem	preobčutljivost	
Psihiatrične motnje			motnje spanja	tesnoba	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	zaspanost parestezija in disestezije	sinkopa krči amnezija tranzitorni ishemični napad	možganska krvavitev
Očesne bolezni			motnje vida očesna hiperemija motnje v zaznavanju barv bolečina in neprijeten občutek v očesu fotofobija	zvišan intraokularni tlak povečano solzenje	neareritična anteriorna ishemična optična nevropatija motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus vrtoglavica		nenadna oglušelost
Srčne bolezni			palpitacija tahikardija	miokardni infarkt ventrikularna tahiaritmija angina pectoris	nenadna smrt
Žilne bolezni		rdečica		hipertenzija hipotenzija	



<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b> (≥1/10)	<b>Pogosti</b> (≥1/100 do <1/10)	<b>Občasni</b> (≥1/1.000 do <1/100)	<b>Redki</b> (≥1/10.000 do <1/1.000)	<b>Neznana</b> (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		nosna kongestija	dispneja sinusna kongestija	epistaksa	
Bolezni prebavil		dispepsija	gastroezofagealna refluksna bolezen gastritis bolečina v želodcu in trebuhu driska bruhanje navzea suha usta		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			povečane vrednosti transaminaz	povečane vrednosti gamaglutamil transferaze	
Bolezni kože in podkožja			eritem izpuščaj	fotosenzitivna reakcija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			bolečine v hrbtu povečane vrednosti kreatin-fosfokinaze mialgija povečan mišični tonus in krči		
Bolezni sečil					hematurija
Motnje reprodukcije in dojk			podaljšane erekcije	priapizem	penilna hemoragija hematospermija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			slabo počutje	bolečina v prsnem košu	

#### Opis izbranih neželenih učinkov

O penilni hemoragiji, hematospermiji in hematuriji so poročali v kliničnih preskušanjih in spontanih poročilih iz obdobja trženja pri uporabi vseh zaviralcev PDE5, tudi vardenafila.

Starejši bolniki (≥ 65 let) so pri uporabi zdravila Levitra 20 mg filmsko obložene tablete imeli bolj pogosto glavobole (16,2 % oz. 11,8 %) in omotice (3,7 % oz. 0,7 %) kot mlajši bolniki (< 65 let). Incidenca neželenih učinkov (predvsem »omotica«) je nekoliko večja pri bolnikih s hipertenzijo v anamnezi.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

V študiji, v kateri so prostovoljci na dan zaužili en odmerek, manjši ali enak 80 mg vardenafila (filmsko obložene tablete), so ugotovili, da so zdravilo dobro prenašali in niso imeli resnih neželenih učinkov.

Pri preiskovancih, ki so jemali večje odmerke vardenafila in pogosteje od priporočenega režima odmerjanja (40 mg filmsko obložene tablete dvakrat na dan), so se pojavile hude bolečine v hrbtu. To pa ni bilo povezano z mišično ali nevrološko toksičnostjo.

Če je bolnik zaužil prevelik odmerek zdravila, je treba po potrebi začeti standardno podporno zdravljenje. Hemodializa običajno ne pospeši izločanja, saj se vardenafil močno veže na plazemske beljakovine in se v seč izloči le v zanemarljivih količinah.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni sečil, zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije, oznaka ATC: G04BE09

Vardenafil je peroralno zdravilo za izboljšanje erektilne funkcije pri moških z erektilno disfunkcijo. Ob spolnem vzburjenju poveča dotok krvi v penis in tako izboljša oslABLJENO erektilno funkcijo.

Erekcija penisa je hemodinamični proces. Med spolnim vzburjenjem se sprošča dušikov oksid, ki aktivira encim gvanilat ciklazo, zaradi česar se zviša raven cikličnega gvanozin monofosfata (cGMP) v kavernožnem tkivu. To povzroči sproščanje gladkih mišic, kar omogoči večji dotok krvi v penis. Raven cGMP se uravnava s stopnjo sinteze preko gvanilat ciklaze in s stopnjo razgradnje preko fosfodiesteraz (PDEs), ki hidrolizirajo cGMP.

Vardenafil je močan in selektiven zaviralec cGMP specifičnih fosfodiesteraz tipa 5 (PDE5), ki so najpomembnejše PDE v človeškem kavernožnem tkivu. Vardenafil močno izboljša učinek endogenega dušikovega oksida v kavernožnem tkivu, tako da zavira PDE5. Ko se dušikov oksid zaradi spolnega vzburjenja sprosti, vardenafil zavira PDE5 in povzroči zvišanje ravni cGMP v kavernožnem tkivu. Za delovanje vardenafila je potrebno spolno vzburjenje.

Študije *in vitro* so pokazale, da vardenafil močneje vpliva na PDE5 kot na druge znane fosfodiesteraze (> 15-krat v primerjavi s PDE6, > 130-krat v primerjavi s PDE1, > 300-krat v primerjavi s PDE11 in > 1.000-krat v primerjavi s PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 in PDE10).

V študiji so s pletizmografijo penisa (RigiScan) ugotovili, da je 20-miligramski odmerek vardenafila pri nekaterih moških že v 15 minutah po odmerjanju povzročil erekcijo, ki je zadostovala za penetracijo (60-odstotna otrdelost glede na RigiScan). Na splošno je odziv teh preiskovancev na vardenafil v 25 minutah po odmerjanju postal v primerjavi s placebom statistično pomemben.

Vardenafil povzroči blago in prehodno znižanje krvnega tlaka, ki v večini primerov nima kliničnih učinkov. Po zaužitju 20- in 40-miligramskega odmerka vardenafila je povprečno maksimalno znižanje sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi s placebom v ležečem položaju – 6,9 mmHg po uporabi 20-miligramskega odmerka) in – 4,3 mmHg (po uporabi 40-miligramskega odmerka vardenafila). Ti učinki so skladni z vazodilatacijskimi učinki zaviralcev PDE5 in so verjetno posledica višjih ravni cGMP v gladkomišičnih celicah žil. Posamični in večkratni peroralni odmerki vardenafila do 40 mg niso povzročili nobenih klinično pomembnih sprememb EKG zdravih moških prostovoljcev.

V dvojno slepi, navzkrižni študiji z enkratnim odmerkom zdravila, v kateri je sodelovalo 59 naključno izbranih zdravih moških, so primerjali učinke enkratnega odmerka vardenafila (10 mg in 80 mg), sildenafil (50 mg in 400 mg) in placeba na dobo QT. Za aktiven notranji nadzor so uporabljali

moksifloksacin (400 mg). Učinke na dobo QT so merili eno uro po odmerku (povprečna vrednost  $t_{max}$  za vardenafil). Glavni namen te študije je bil izključiti več kot 10 msec dolg učinek (to je, pokazati, da ni učinka) enkratnega 80-miligramskega peroralnega odmerka vardenafila na dobo QTc v primerjavi s placebom, ki so ga merili s spremembo Fridericiasove korekcijske formule ( $QTcF=QT/RR^{1/3}$ ) glede na osnovno vrednost 1 uro po odmerku. Raziskovalci so ugotovili, da se eno uro po zaužitju 10- ali 80-miligramskega odmerka vardenafila QTc (Fridericia) zveča za 8 msec (90-odstotni interval zaupanja: 6-9) in 10 msec (90-odstotni interval zaupanja: 8-11) v primerjavi s placebom, QTci za 4 msec (90-odstotni interval zaupanja: 3-6) in 6 msec (90-odstotni interval zaupanja: 4-7). Pri  $t_{max}$  je bila samo srednja vrednost spremembe QTcF za 80-miligramski odmerek vardenafila zunaj meje, ki je bila postavljena v študiji (srednja vrednost 10 msec, 90-odstotni interval zaupanja: 8-11). Ob uporabi korekcijske formule nobena od vrednosti ni bila zunaj meje.

V ločeni postmarketinški študiji, v kateri je sodelovalo 44 zdravih prostovoljcev, so uporabili enkratni odmerki 10 mg vardenafila ali 50 mg sildenafilu sočasno s 400 mg gatifloksacina, zdravilom, ki ima podoben učinek na dobo QT. Pri obeh kombinacijah, z vardenafilom in sildenafilom, se je doba QTc (Fridericia) podaljšala; za 4 msec pri vardenafilu in 5 msec pri sildenafilu v primerjavi s posameznim zdravilom. Dejanski klinični pomen QT sprememb ni znan.

#### Dodatne informacije o kliničnih preskušanjih z orodisperzibilnimi tabletami po 10 mg vardenafila

Učinkovitost in varnost orodisperzibilnih tablet po 10 mg vardenafila so ločeno dokazali v dveh kliničnih študijah na širši populaciji bolnikov, v kateri je bilo vključenih 701 randomiziranih bolnikov z erektilno disfunkcijo, ki so bili zdravljeni do 12 tednov. Bolniki so bili razdeljeni v predhodno določene podskupine, ki so vključevale starejše bolnike (51 %), bolnike z anamnezo sladkorne bolezni (29 %), dislipidemijo (39 %) in hipertenzijo (40 %).

V zbranih podatkih iz dveh kliničnih preskušanj z orodisperzibilnimi tabletami po 10 mg vardenafila, je bila vrednost IIEF-EF pomembno večja pri orodisperzibilnih tabletah po 10 mg vardenafila v primerjavi s placebom.

V kliničnih preskušanjih so poročali, da se je spolni odnos zaključil z uspešno penetracijo v 71 %, v skupini, ki je dobivala placebo pa v 44 %. Ti izsledki se kažejo tudi v podskupinah; pri starejših bolnikih (65 %), pri bolnikih z anamnezo sladkorne bolezni (63 %), pri bolnikih z anamnezo dislipidemije (66 %) in hipertenzijo (70 %) so poročali, da se je spolni odnos zaključil z uspešno penetracijo.

Erekcijo je med spolnim odnosom uspešno ohranilo približno 63 % moških, ki so jemali orodisperzibilne tablete po 10 mg vardenafila in le 26 % tistih moških, ki so jemali placebo. V predhodno opredeljenih podskupinah bolnikov, ki so dobivali orodisperzibilne tablete po 10 mg vardenafila, so pri 57 % (starejši bolniki), 56 % (bolniki za anamnezo sladkorne bolezni), 59 % (bolniki z anamnezo dislipidemije) in 60 % (bolniki z anamnezo hipertenzije) poročali, da je bilo občevanje uspešno; bolniki so ohranili erekcijo.

#### Dodatne informacije o kliničnih preskušanjih

V kliničnih preskušanjih je prejelo vardenafil več kot 17.000 moških z erektilno disfunkcijo (ED), starih 18 do 89 let. Veliko jih je imelo več sočasnih bolezni. Več kot 2.500 bolnikov je jemalo vardenafil šest mesecev ali dlje. Med njimi je 900 bolnikov prejelo zdravilo eno leto ali dlje.

V preskušanjih so sodelovali starejši bolniki (22 %), bolniki s hipertenzijo (35 %), sladkorno boleznijo (29 %), ishemično boleznijo srca in drugimi boleznimi srca in ožilja (7 %), kronično pljučno boleznijo (5 %), hiperlipidemijo (22 %), depresijo (5 %) in bolniki po radikalni prostatektomiji (9 %). V klinična preskušanja je bilo vključenih le malo starejših bolnikov (> 75 let, 2,4 %) in bolnikov z nekaterimi boleznimi srca in ožilja (glejte poglavje 4.3). V preskušanja niso bili vključeni bolniki z boleznimi osrednjega živčevja (razen bolniki s poškodbo hrbtenjače), hudimi motnjami pri delovanju ledvic ali jeter, bolniki, ki so imeli poškodbo, kirurški poseg v medenici (razen odstranitve prostate z ohranitvijo živcev), bolniki na radioterapiji in bolniki z zmanjšanim spolnim poželenjem ali anatomskimi deformacijami penisa.

V vseh najpomembnejših preskušanjih se je med zdravljenjem z vardenafilom (filmsko obloženimi tabletami), v primerjavi s placebom, erektilna funkcija izboljšala. Pri manjšem številu bolnikov, ki so poskusili spolno občevati do 4 oz. 5 ur po odmerku vardenafila, je bila stopnja uspešnosti penetracije in ohranjanja erekcije večja kot pri tistih, ki so dobili placebo.

V trimesečnih preskušanjih pri širši populaciji moških z erektilno disfunkcijo, ki so dobivali vedno enak odmerek (filmsko obložene tablete), je bila penetracija uspešna pri 68 % (5 mg), 76 % (10 mg) in 80 % (20 mg) bolnikov (SEP 2), ki so jemali vardenafil, ter pri 49 % bolnikov, ki so dobivali placebo. Zmožnost ohranjanja erekcije (SEP 3) v tej širši populaciji moških z ED je bila 53-odstotna (5 mg), 63- (10 mg) in 65-odstotna (20 mg) pri bolnikih, ki so jemali vardenafil, in 29-odstotna pri tistih, ki so dobivali placebo.

Na podlagi podatkov, zbranih iz najpomembnejših študij učinkovitosti, je bila penetracija po zaužitju vardenafila uspešna pri bolnikih s psihogeno erektilno disfunkcijo (77 do 87 %), mešano erektilno disfunkcijo (69 do 83 %), organsko erektilno disfunkcijo (64 do 75 %), pri starejših bolnikih (52 do 75 %), bolnikih z ishemično boleznijo srca (70 do 73 %), s hiperlipidemijo (62 do 73 %), kronično pljučno boleznijo (74 do 78 %), depresijo (59 do 69 %) ter pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z antihipertenzivi (62 do 73 %).

V kliničnem preskušanju, v katerem so sodelovali bolniki s sladkorno boleznijo in v kateri so primerjali placebo z 10- in 20-miligramskimi odmerki vardenafila, se je zaradi uporabe vardenafila pomembno izboljšala erektilna funkcija, zmožnost doseganja in ohranjanja erekcije (omogočen je bil uspešen spolni odnos), ter otrdelost penisa. Po tromesečnem zdravljenju je bila odzivnost bolnikov glede zmožnosti doseganja in ohranjanja erekcije 61- oz. 49-odstotna pri bolnikih, ki so jemali po 10 mg, in 64- oz. 54-odstotna pri tistih, ki so jemali po 20 mg vardenafila, ter 36- oz. 23-odstotna pri tistih, ki so dobivali placebo.

V kliničnem preskušanju pri bolnikih po prostatektomiji, v kateri so primerjali placebo z 10- in 20-miligramskimi odmerki vardenafila, je vardenafil pomembno izboljšal erektilno funkcijo, zmožnost doseganja in ohranjanja erekcije (omogočen je bil uspešen spolni odnos), ter otrdelost penisa. Po tromesečnem zdravljenju je bila odzivnost bolnikov glede zmožnosti doseganja in ohranjanja erekcije 47- oz. 37-odstotna pri tistih, ki so jemali po 10 mg, in 48- oz. 34-odstotna pri onih, ki so jemali po 20 mg vardenafila, ter 22- oz. 10-odstotna pri tistih, ki so dobivali placebo.

V kliničnem preskušanju, v katerem so sodelovali bolniki s poškodbo hrbtenjače, ki so dobivali različne odmerke, je vardenafil v primerjavi s placebom pomembno izboljšal erektilno funkcijo, zmožnost doseganja in ohranjanja erekcije (omogočen je bil uspešen spolni odnos), ter otrdelost penisa. 53-odstotkov bolnikov, ki so jemali vardenafil je ponovno imelo normalno erektilno funkcijo (> 26) v primerjavi z 9-odstotki bolnikov, ki so jemali placebo. Po tromesečnem zdravljenju je bila odzivnost bolnikov glede zmožnosti doseganja in ohranjanja erekcije 76- oz. 59-odstotna pri bolnikih, ki so jemali vardenafil, ter 41- oz. 22-odstotna pri tistih, ki so dobivali placebo, kar je bilo klinično in statistično pomembno ( $p < 0,001$ ).

V dolgoročnih študijah sta varnost in učinkovitost vardenafila ostali nespremenjeni.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju erektilne disfunkcije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Bioekvivalenčne študije kažejo, da orodisperzibilne tablete po 10 mg vardenafila niso bioekvivalentne filmsko obloženim tabletam po 10 mg vardenafila. Orodisperzibilnih tablet se zato ne sme uporabljati kot ekvivalent filmsko obloženim tabletam po 10 mg vardenafila.

### Absorpcija

Vardenafil iz filmsko obloženih tablet se hitro absorbira. Največje plazemske koncentracije so pri nekaterih moških dosežene že v 15 minutah po zaužitju peroralnega odmerka. Ne glede na to pa so po peroralnem odmerku na tešče pri 90 % primerov plazemske koncentracije največje v 30 do 120 minutah (srednja vrednost 60 minut). Povprečna absolutna biološka uporabnost je 15-odstotna. Vrednosti AUC in  $C_{max}$  se po peroralni uporabi priporočenih odmerkov vardenafila (5 do 20 mg) večata skoraj sorazmerno z odmerkom.

Če se filmsko obložene tablete, ki vsebujejo vardenafil zaužije skupaj s hrano, ki vsebuje veliko maščob (57 % maščob), se zmanjša stopnja absorpcije, srednja vrednost  $t_{max}$  se zveča za 1 uro in  $C_{max}$  zmanjša povprečno za 20 %. Vrednost AUC vardenafila se ne spremeni. Če hrana vsebuje 30 % maščob, se stopnja in obseg absorpcije vardenafila ( $t_{max}$ ,  $C_{max}$  in AUC) v primerjavi z jemanjem na tešče ne spremenita.

Vardenafil se hitro absorbira po zaužitju zdravila Levitra 10 mg orodisperzibilne tablete brez vode. Srednji čas do  $C_{max}$  variira od 45 do 90 minut in je enak ali rahlo daljši (8 do 45 min) v primerjavi s filmsko obloženimi tabletami. Povprečna vrednost AUC za vardenafil je povečana za 21 do 29 % (pri bolnikih v srednjih letih ali starejših bolnikih z erektilno disfunkcijo) ali 44 % (pri mlajših bolnikih), pri bolnikih, ki jemljejo 10-miligramske orodisperzibilne tablete v primerjavi z jemanjem filmsko obloženih tablet. To je posledica lokalne peroralne absorpcije majhne količine zdravila v ustni votlini. Očitne razlike v povprečni  $C_{max}$  med orodisperzibilnimi in filmsko obloženimi tabletami ni.

Pri bolnikih, ki so jemali orodisperzibilne tablete po 10 mg vardenafila hkrati z obrokom, ki je vseboval veliko maščob niso opazili vpliva na AUC in  $t_{max}$  vardenafila, medtem ko je bila  $C_{max}$  zmanjšana za 35 % v stanju sitosti. Glede na te izsledke, se lahko orodisperzibilne tablete po 10 mg vardenafila jemlje z ali brez hrane.

Če se orodisperzibilne tablete po 10 mg vardenafila vzame z vodo, je AUC manjši za 29 %,  $C_{max}$  ostane nespremenjena, povprečni  $t_{max}$  pa krajši za 60 minut, kot če se vzame brez vode. Orodisperzibilne tablete po 10 mg vardenafila je treba vzeti brez tekočine.

### Porazdelitev

Povprečen porazdelitveni volumen stanja dinamičnega ravnovesja vardenafila je 208 l, kar kaže na porazdelitev v tkiva.

Vardenafil in njegovi glavni presnovki (M1) se obsežno vežeta na plazemske beljakovine (približno 95 % vardenafila ali M1). Vežava vardenafila in M1 na beljakovine ni odvisna od skupne koncentracije zdravila.

Meritve vardenafila v semenu zdravih preiskovancev 90 minut po odmerjanju kažejo, da se v semenu bolnikov ne more pojaviti več kot 0,00012 % zaužitega odmerka.

### Biotransformacija

Vardenafil iz filmsko obloženih tablet se presnavlja predvsem v jetrih s pomočjo citokroma P450 (CYP), izooblike 3A4, pri čemer nekoliko prispevata tudi izoobliki CYP3A5 in CYP2C.

Eden od glavnih presnovkov (M1) v krvnem obtoku pri ljudeh nastane med deetilacijo vardenafila in se še naprej presnavlja. Razpolovna doba izločanja iz plazme traja približno 4 ure. Del M1 je v sistemskem obtoku v obliki glukuronida. Presnovek M1 je selektiven za fosfodiesteraze podobno kot vardenafil, *in vitro* pa je afiniteta za fosfodiesterazo tipa 5 v primerjavi z vardenafilom 28-odstotna, kar pomeni, da je njegov prispevek k učinkovitosti 7-odstoten.

Povprečni končni razpolovni čas vardenafila je pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Levitra 10 mg orodisperzibilne tablete, 4 do 6 ur. Razpolovni čas izločanja presnovka M1 je 3 do 5 ur, podobno kot pri filmsko obloženih tabletah.

### Izločanje

Celoten očistek vardenafila iz telesa znaša 56 l/h. Končna razpolovna doba traja približno 4 do 5 ur. Po peroralnem zaužitju se vardenafil v obliki presnovkov izloča pretežno z blatom (približno 91 do 95 % zaužitega odmerka) in v manjši meri tudi s sečem (približno 2 do 6 % odmerka).

### Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

#### *Starostniki*

Pri zdravih starejših prostovoljcih (starih 65 let in več) se je izločanje vardenafila skozi jetra v primerjavi z zdravimi mlajšimi prostovoljci (18 do 45 let) zmanjšalo. Pri starejših moških, ki so jemali filmsko obložene tablete, ki so vsebovale vardenafil, je bila AUC za povprečno 52 % večja kot pri mlajših moških,  $C_{max}$  pa za 34 % (glejte poglavje 4.2).

Pri starejših bolnikih (65 let in več), ki so jemali orodisperzibilne tablete, ki so vsebovale vardenafil, sta se AUC in  $C_{max}$  vardenafila povečala od 31 do 39 % oziroma 16 do 21 %, v primerjavi z bolniki starimi 45 let in manj. Vardenafil se ne kopiči v plazmi pri bolnikih starih 45 let in manj ali 65 let in več, če so deset dni enkrat na dan jemali orodisperzibilne tablete po 10 mg vardenafila.

#### *Ledvična okvara*

Pri prostovoljcih z blago do zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek 30 do 80 ml/min) je bila farmakokinetika vardenafila podobna kot pri preiskovancih iz kontrolne skupine, pri katerih je bilo delovanje ledvic normalno. Pri prostovoljcih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) se je povprečna vrednost AUC zvečala za 21 %, povprečna  $C_{max}$  pa zmanjšala za 23 % v primerjavi s prostovoljci brez motenj delovanja ledvic. Med kreatininskim očistkom in izpostavitvijo vardenafilu (AUC in  $C_{max}$ ) niso opazili statistično pomembne korelacije (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetika vardenafila ni raziskana pri bolnikih na dializi (glejte poglavje 4.3).

#### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh A-B) se je očistek vardenafila zmanjšal sorazmerno s stopnjo jetrne okvare. Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child-Pugh A) sta se povprečni vrednosti AUC in  $C_{max}$  v primerjavi z zdravimi preiskovanci iz kontrolne skupine zvečali za 17 % oz. 22 %. Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh B) sta se povprečni vrednosti AUC in  $C_{max}$  v primerjavi z zdravimi preiskovanci iz kontrolne skupine zvečali za 160 % oz. 133 % (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetika vardenafila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh C) ni raziskana (glejte poglavje 4.3).

### Dodatne informacije

*In vitro* podatki kažejo, da učinkov vardenafila na substrate P-glikoproteina, ki so bolj občutljivi kot digoksin, ni mogoče izključiti. Dabigatran eteksilat je primer za zelo občutljive intestinalne substrate P-glikoproteina.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### jedro tablete:

krospovidon  
magnezijev stearat  
mikrokristalna celuloza  
brezvodni koloidni silicijev dioksid

filmska obloga:

makrogol 400

hipromeloza

titanov dioksid (E171)

rumeni železov oksid (E172)

rdeči železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

škatla z 2, 4, 8, 12 in 20 tabletami v pretisnem omotu (PP/aluminij)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Nemčija

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

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

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 06.03.2003

Datum zadnjega podaljšanja: 06.03.2008

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.



## 1. IME ZDRAVILA

Levitra 10 mg orodisperzibilne tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena orodisperibilna tableta vsebuje 10 mg vardenafila v obliki vardenafilijevega klorida.

Pomožne snovi:

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 7,96 mg sorbitola (E420) in 1,80 mg aspartama (E951).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta  
bele okrogle tablete

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje erektilne disfunkcije pri odraslih moških. Erekttilna disfunkcija je nezmožnost doseganja ali ohranjanja erekcije penisa, ki omogoča zadovoljivo spolno aktivnost.

Zdravilo Levitra je učinkovito le ob spolnem vzburjenju.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Zdravilo Levitra 10 mg orodisperibilne tablete ni bioekvivalentno z zdravilom Levitra 10 mg filmsko obložene tablete (glejte poglavje 5.1). Največji odmerek zdravila Levitra 10 mg orodisperzibilne tablete je 10 mg na dan.

#### *Uporaba pri odraslih moških*

Zdravilo Levitra 10 mg orodisperzibilne tablete se vzame po potrebi približno 25 do 60 minut pred spolnim odnosom.

Posebne skupine bolnikov

#### Starostniki ( $\geq 65$ let)

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati. Pri povečanju odmerka na največji odmerek zdravila Levitra 20 mg filmsko obložene tablete je potrebna previdnost; pri tem je treba upoštevati dejstvo, kako ga bolnik prenaša (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

#### Jetrna okvara

Zdravilo Levitra 10 mg orodisperzibilne tablete ni indicirano kot začetni odmerek pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child-Pugh A).

Bolniki z blago jetrno okvaro morajo zdravljenje začeti z zdravilom Levitra 5 mg filmsko obložene tablete. Glede na učinkovitost zdravila in dejstvo, kako ga bolnik prenaša, se odmerek lahko poveča na zdravilo Levitra 10 mg in 20 mg filmsko obložene tablete ali Levitra 10 mg orodisperzibilne tablete. Največji priporočen odmerek za bolnike z zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh B) je zdravilo Levitra 10 mg filmsko obložene tablete (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Levitra 10 mg orodisperzibilne tablete ni indicirano pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh B) in hudo jetrno okvaro (Child-Pugh C; glejte poglavje 4.3).

#### Ledvična okvara

Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Začetni odmerek za bolnike s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) je zdravilo Levitra 5 mg filmsko obložene tablete. Glede na učinkovitost zdravila in dejstvo, kako ga bolnik prenaša, se odmerek lahko poveča na zdravilo Levitra 10 mg in 20 mg filmsko obložene tablete ali Levitra 10 mg orodisperzibilne tablete.

Zdravilo Levitra 10 mg orodisperzibilne tablete ni primerno za uporabo pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo (glejte poglavje 4.3).

#### Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Levitra orodisperzibilne tablete ni indicirana pri osebah, mlajših od 18 let. Ustreznih indikacij za uporabo zdravila Levitra orodisperzibilne tablete pri otrocih in mladostnikih ni.

#### Uporaba pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila

##### Sočasna uporaba zmernih ali močnih zaviralcev CYP3A4

Odmerek vardenafila je treba prilagoditi, če bolnik sočasno jemlje zmerne ali močne zaviralce CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

#### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Orodisperzibilne tablete se dajo pod jezik, kjer se hitro razgradijo in nato pogoltnejo. Zdravilo Levitra orodisperzibilne tablete je treba vzeti brez tekočine, takoj, ko se odpre pretisni omot.

Zdravilo Levitra orodisperzibilne tablete se lahko vzame z ali brez hrane.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno jemanje vardenafila in nitratov ali donorjev dušikovega oksida (npr. amil nitrita) v kateri koli obliki je kontraindicirano (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Zdravilo Levitra je kontraindicirano pri bolnikih, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi neareritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION), tudi če le-ta ni bila povezana s predhodnim jemanjem zaviralcev fosfodiesteraze 5 (PDE5) (glejte poglavje 4.4).

Moški, ki se jim spolna aktivnost odsvetuje (npr. s hudimi boleznimi srca in ožilja, kot sta nestabilna angina pektoris ali hudo srčno popuščanje (III. ali IV. razred po lestvici združenja za bolezni srca - *New York Heart Association*), ne smejo jemati zdravil za zdravljenje erektilne disfunkcije.

Varnost vardenafila ni raziskana v podskupinah bolnikov,

- ki imajo hude motnje pri delovanju jeter (Child-Pugh C),
- ki imajo končno ledvično odpoved, ki zahteva dializno zdravljenje,
- ki imajo hipotenzijo (krvni tlak < 90/50 mmHg),
- ki so doživeli možgansko kap ali miokardni infarkt (v zadnjih šestih mesecih),
- ki imajo nestabilno angino pektoris in znano dedno degenerativno bolezen mrežnice (*retinitis pigmentosa*).

Sočasna uporaba vardenafila in močnih zaviralcev CYP3A4, kot sta ketokonazol in itraconazol (za peroralno uporabo), je pri moških, starih več kot 75 let, kontraindicirana.

Sočasna uporaba vardenafila in zaviralcev HIV-proteaze, kot sta ritonavir in indinavir, je kontraindicirana, ker sta zelo močna zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev PDE5, vključno z vardenafilom, s stimulatorji gvanilat-ciklaze, kot je riociguat, je kontraindicirana, saj lahko privede do simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom zdravljenja z zdravili je treba pri določanju diagnoze erektilna disfunkcija in vzrokov zanjo, preučiti bolnikovo anamnezo in pregledati bolnika.

Pred začetkom kakršnega koli zdravljenja erektilne disfunkcije mora zdravnik upoštevati kardiovaskularno stanje bolnika, saj obstaja v povezavi s spolno aktivnostjo določena nevarnost poslabšanja srčnih bolezni (glejte poglavje 4.3). Vardenafil deluje vazodilacijsko in lahko blago in prehodno zniža krvni tlak (glejte poglavje 5.1). Bolniki z obstrukcijo iztisa levega prekata, npr. aortno stenozo in idiopatsko hipertrofično subaortno stenozo, so lahko občutljivi za delovanje vazodilatatorjev, tudi za zaviralce fosfodiesteraze tipa 5.

V časovni povezavi z uporabo vardenafila so poročali o resnih kardiovaskularnih dogodkih, med drugim o nenadni smrti, tahikardiji, miokardnem infarktu, ventrikularni tahiaritmiji, angini pektoris in cerebrovaskularnih motnjah (vključno z tranzitornim ishemičnim napadom in možgansko krvavitvijo). Večina bolnikov, pri katerih so poročali o teh dogodkih, je imela že prisotne dejavnike tveganja za kardiovaskularne bolezni. Ni mogoče ugotoviti ali so ti dogodki, o katerih so poročali, neposredno povezani s temi dejavniki tveganja, z uporabo vardenafila, s spolno aktivnostjo ali s kombinacijo teh ali drugih dejavnikov.

Pri bolnikih z anatomsko deformacijo penisa (npr. angulacija (ukrivljenost), kavernoza fibroza ali Peyronijeva bolezen) ali pri bolnikih z boleznimi, zaradi katerih obstaja večja možnost pojava priapizma (npr. anemija srpastih celic, multipli mielom ali levkemija), je treba zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije uporabljati previdno.

Študij o varnosti in učinkovitosti zdravljenja z zdravilom Levitra orodisperzibilne tablete v kombinaciji z zdravilom Levitra filmsko obložene tablete ali drugimi zdravili za erektilno disfunkcijo niso izvedli. Tovrstne kombinacije zato niso priporočljive.

Starejši bolniki ( $\geq 65$  let) največji odmerek zdravila Levitra 20 mg filmsko obložene tablete slabše prenašajo (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

##### *Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev alfa*

Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev alfa in vardenafila lahko pri nekaterih bolnikih povzroči simptomatsko hipotenzijo, kajti tako prvi kot drugi spadajo med vazodilatatorje. Sočasno zdravljenje z vardenafilom se lahko začne samo, če je bolnikovo zdravstveno stanje pri zdravljenju z zaviralcem adrenergičnih receptorjev alfa stabilno. Za bolnike, ki se zdravijo z zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa in katerih zdravstveno stanje je stabilno, je zdravljenje z vardenafilom priporočljivo začeti z najmanjšim začetnim odmerkom - 5 mg filmsko obloženimi tabletami. Bolniki, ki se zdravijo z zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa, ne smejo uporabiti zdravila Levitra 10 mg orodisperzibilne tablete kot začetni odmerek. Med zdravljenjem s tamsulozinom ali alfuzosinom se lahko vardenafil vzame kadar koli. Pri sočasnem zdravljenju z vardenafilom in drugimi zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa je potreben med zaužitjem enega in drugega zdravila časovni presledek (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki jemljejo optimalen odmerek vardenafila, je treba zdravljenje z zaviralcem adrenergičnih receptorjev alfa začeti z najmanjšim odmerkom. Pri bolnikih, ki jemljejo najbolj primeren odmerek vardenafila, utegne biti postopno zvečanje odmerka zaviralca receptorja alfa povezano z dodatnim znižanjem krvnega tlaka.

##### *Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4*

Sočasni uporabi vardenafila in močnih zaviralcev CYP3A4, kot sta ketokonazol in itrakonazol (za peroralno uporabo), se je treba izogibati, saj se pri kombiniranju zdravil plazemske koncentracije vardenafila zelo zvečajo (glejte poglavji 4.5 in 4.3).

Med sočasno uporabo zmernih zaviralcev CYP3A4 (npr. eritromicin in klaritromicin), je treba odmerek vardenafila po potrebi prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Če se zdravilo zaužije skupaj z grenivko ali grenivkinim sokom, lahko pričakujemo zvečanje plazemske koncentracije vardenafila. Tej kombinaciji se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

#### *Učinek na dobo QTc*

Enkratna peroralna odmerka 10 mg in 80 mg vardenafila podaljšata dobo QTc povprečno za 8 oz. 10 msec. Enkratni odmerek 10 mg vardenafila uporabljen sočasno s 400 mg gatifloksacina, učinkovino, ki ima podoben učinek na QT dobo, se doba QTc dodatno podaljša za 4 msec v primerjavi s posamezno učinkovino. Klinični pomen spremembe QT ni znan (glejte poglavje 5.1).

Klinična pomembnost te ugotovitve ni znana in se je ne da posplošiti na vse bolnike v vseh okoliščinah. Odvisna je od dejavnikov tveganja in posameznikove občutljivosti, ki se lahko pojavi kadar koli in pri vsakem bolniku. Za bolnike s pomembnimi dejavniki tveganja, na primer hipokaliemijo, prirojenim podaljšanjem dobe QT, za tiste, ki sočasno jemljejo antiaritmike razreda IA (npr. kinidin, prokainamid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol), je najbolje, da se jemanju zdravil, ki podaljšajo dobo QTc, tudi vardenafilu, izogibejo.

#### *Učinek na vid*

V povezavi z jemanjem zdravila Levitra in drugih zaviralcev PDE5 so poročali o okvarah vida in o primerih nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION). Analize podatkov iz spremljanj kažejo na povečano tveganje za akutno NAION pri moških z erektilno disfunkcijo, ki so jemali zaviralce PDE5 kot so vardenafil, tadalafil in sildenafil (glejte poglavje 4.8). Ker je to pomembno za vse bolnike, ki jemljejo vardenafil, je bolnika treba opozoriti, da naj v primeru nenadne okvare vida preneha jemati zdravilo Levitra orodisperzibilne tablete in o tem nemudoma obvesti zdravnika (glejte poglavje 4.3).

#### *Učinek na krvavitve*

Študije *in vitro* na človeških trombocitih kažejo, da vardenafil ne deluje antiagregacijsko, vendar pa velike koncentracije vardenafila (večje od terapevtskih) zvečajo antiagregacijski učinek natrijevega nitroprusida kot donorja dušikovega oksida. Vardenafil pri človeku niti sam niti v kombinaciji z acetilsalicilno kislino ne vpliva na čas krvavitve (glejte poglavje 4.5). Podatkov o varnosti uporabe vardenafila pri bolnikih z motnjami krvavitve ali aktivno peptično razjedo ni. Tem bolnikom je treba zato vardenafil predpisovati le po skrbnem pretehtanju koristi in tveganja.

#### Aspartam

To zdravilo vsebuje 1,80 mg aspartama v vsaki 10-mg orodisperzibilni tableti. Aspartam je vir fenilalanina. Lahko vam škoduje, če imate fenilketonurijo, redko genetsko bolezen pri kateri pride do kopičenja fenilalanina, ker se ne more ustrezno odstranjevati iz telesa.

#### Sorbitol

To zdravilo vsebuje 7,96 mg sorbitola v vsaki 10-mg orodisperzibilni tableti.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Učinki drugih zdravil na vardenafil

#### *Študije in vitro*

Vardenafil se v glavnem presnavlja s pomočjo jetrnih encimov prek citokroma P450 (CYP), izooblike 3A4; sodelujeta tudi izooblike CYP3A5 in CYP2C. Zaviralci teh izoencimov lahko zato zmanjšajo očistek vardenafila.

### Študije *in vivo*

Med sočasnim jemanjem zaviralca HIV-proteaze indinavirja (800 mg trikrat na dan), ki je močan zaviralec CYP3A4, in vardenafila (10 mg filmsko obložene tablete) je površina pod krivuljo plazemskih koncentracij vardenafila (AUC) 16-krat večja, največja koncentracija vardenafila ( $C_{max}$ ) pa je 7-krat večja. Po 24 urah se plazemska raven vardenafila zniža na približno 4 % največje plazemske vrednosti vardenafila ( $C_{max}$ ).

Med sočasnim jemanjem vardenafila (5 mg) in ritonavira (600 mg dvakrat na dan) je največja koncentracija vardenafila ( $C_{max}$ ) 13-krat večja, površina pod krivuljo plazemskih koncentracij vardenafila ( $AUC_{0-24}$ ) pa je 49-krat večja. Medsebojno delovanje je posledica zaviranja presnove vardenafila v jetrih z ritonaviro. Ritonavir je zelo močan zaviralec CYP3A4, ki zavira tudi CYP2C9 in pomembno podaljša razpolovno dobo vardenafila na 25,7 ur (glejte poglavje 4.3).

Med sočasnim jemanjem ketokonazola (200 mg), ki je močan zaviralec CYP3A4, in vardenafila (5 mg) je bila vrednost AUC vardenafila 10-krat večja,  $C_{max}$  pa 4-krat večja (glejte poglavje 4.4).

Čeprav specifične študije medsebojnega delovanja zdravil niso bile opravljene, predvidevamo, da so pri sočasni uporabi drugih močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. itraconazola) plazemske ravni vardenafila primerljive s tistimi pri sočasni uporabi ketokonazola. Hkratni uporabi vardenafila in močnih zaviralcev CYP3A4, npr. itraconazola in ketokonazola (za peroralno uporabo), se je treba izogibati (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Pri moških, starih več kot 75 let, je sočasna uporaba vardenafila in itraconazola ali ketokonazola kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Med sočasnim jemanjem eritromicina (500 mg trikrat na dan), ki zavira CYP3A4, in vardenafila (5 mg) je bila vrednost AUC vardenafila 4-krat večja,  $C_{max}$  pa 3-krat. Čeprav specifičnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli, se pričakujejo enaki učinki na AUC in  $C_{max}$  vardenafila tudi pri sočasni uporabi klaritromicina. V kombinaciji z zmernim zaviralcem CYP3A4 kot sta eritromicin ali klaritromicin je včasih treba prilagoditi odmerek vardenafila (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Cimetidin (400 mg dvakrat na dan), ki je nespecifičen zaviralec citokroma P450, pri zdravih prostovoljcih med hkratno uporabo vardenafila (20 mg) ni vplival na vrednost AUC vardenafila in  $C_{max}$ .

Ker je grenivkin sok šibak zaviralec presnove CYP3A4 v steni prebavil, lahko povzroči rahlo zvišanje plazemske ravni vardenafila (glejte poglavje 4.4).

Na farmakokinetiko vardenafila (20 mg) ni vplivalo sočasno jemanje antagonista  $H_2$  ranitidina (150 mg dvakrat na dan), digoksina, varfarina, glibenklamida, alkohola (povprečna najvišja raven alkohola v krvi 73 mg/dl) ali posamičnih odmerkov antacida (magnezijev hidroksid/aluminijev hidroksid).

Čeprav specifične študije medsebojnega delovanja niso bile opravljene za vsa zdravila, je analiza farmakokinetike v populaciji pokazala, da na vardenafilovo farmakokinetiko ni vplivala sočasna uporaba acetilsalicilne kisline, zaviralcev angiotenzinske konvertaze, zaviralcev receptorjev beta, šibkih zaviralcev CYP3A4, diuretikov in zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni (sulfonilsečnine in metformin).

### Učinki vardenafila na druga zdravila

Podatkov o medsebojnem učinkovanju vardenafila in nespecifičnih zaviralcev fosfodiesteraze, kot sta teofilin ali dipiridamol, ni.

### Študije *in vivo*

V študiji, v kateri je 18 zdravih moških jemalo vardenafil (10 mg) v različnih časovnih presledkih (1 do 24 ur) pred odmerkom nitroglicerina, vardenafil ni zvečal učinka nitroglicerina (0,4 mg sublingvalno) na znižanje krvnega tlaka. Toda 20-miligramski odmerek vardenafila v filmsko obloženih tabletah je zvečal vpliv nitroglicerina (0,4 mg, sublingvalno) na znižanje krvnega tlaka, ki so ga zdravi moški srednjih let vzeli eno in štiri ure po zaužitju vardenafila. 20-miligramski odmerek

vardenafila v filmsko obloženih tabletah ni vplival na znižanje krvnega tlaka, če so zdravi moški vzeli nitroglicerina 24 ur po zaužitju enkratnega odmerka vardenafila v filmsko obloženih tabletah. Ni podatkov o tem, ali vardenafil zveča hipotenzijski učinek nitratov, zato je sočasna uporaba zdravila Levitra orodisperzibilne tablete in nitratov kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Nikorandil je mešanec aktivatorja kalijevih kanalčkov in nitrata. Zaradi vsebnosti nitrata je možno resno medsebojno učinkovanje z vardenafilom.

Ker se lahko med monoterapijo z zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa krvni tlak izrazito zniža (še zlasti se lahko pojavita posturalna hipotenzija in sinkopa), so bile opravljene študije o medsebojnem delovanju vardenafila in drugih zdravil. V dveh študijah o medsebojnem delovanju zdravil, v katerih so sodelovali zdravi prostovoljci, ki so imeli normalen krvni tlak, se je po pospešeni titraciji zaviralcev adrenergičnih receptorjev alfa tamsulozina oziroma terazosina do velikih odmerkov pri pomembnem številu preiskovancev po sočasnem zaužitju vardenafila pojavila hipotenzija (ki je bila v nekaterih primerih simptomatska). Med preiskovanci, ki so dobivali terazosin, se je hipotenzija pojavila pogosteje, kadar so vardenafil in terazosin jemali sočasno, kot pa takrat, ko je od zaužitja odmerka enega in drugega zdravila minilo šest ur.

Ugotovitve študij o medsebojnem delovanju zdravil, v katerih so sodelovali bolniki z benigno hiperplazijo prostate (BHP), ki so se zdravili s tamsulozinom, terazosinom ali alfuzosinom in katerih zdravstveno stanje je bilo stabilno:

- Pri bolnikih, ki so se zdravili s tamsulozinom in katerih zdravstveno stanje je bilo stabilno, jemanje filmsko obloženih tablet po 5-, 10- ali 20 mg vardenafila ni povzročilo simptomatskega znižanja krvnega tlaka, čeprav je stoji izmerjen sistolični krvni tlak pri treh bolnikih (od 21, ki so se zdravili s tamsulozinom), prehodno znašal manj kot 85 mmHg.
- Med sočasnim zdravljenjem s 5 mg vardenafila (filmsko obloženih tablet) in 5 mg ali 10 mg terazosina se je pri enem bolniku (od 21) pojavila simptomatska posturalna hipotenzija. Ta se ni pojavila, če je od zaužitja 5 mg vardenafila do zaužitja terazosina minilo šest ur.
- Pri bolnikih, ki so se zdravili z alfuzosinom in katerih zdravstveno stanje je bilo stabilno, jemanje filmsko obloženih tablet po 5- ali 10 mg vardenafila ni povzročilo simptomatskega znižanja krvnega tlaka v primerjavi s placebom.

Zaradi tega se sočasno zdravljenje sme začeti samo pri bolniku, ki jemlje zaviralec receptorjev alfa in čigar zdravstveno stanje je stabilno. Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralec receptorjev alfa in katerih zdravstveno stanje je stabilno, je treba začeti jemati najmanjši priporočeni odmerek vardenafila, to je 5 mg. Med zdravljenjem s tamsulozinom ali alfuzosinom se lahko zdravilo Levitra vzame kadar koli. Kadar pa je predpisano sočasno zdravljenje z drugimi zaviralci receptorjev alfa in vardenafilom, se od zaužitja enega zdravila do zaužitja drugega priporočila časovni presledek (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, ki se zdravijo z zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa, ne smejo uporabiti zdravila Levitra 10 mg orodisperzibilne tablete kot začetni odmerek (glejte poglavje 4.4).

Po sočasni uporabi varfarina (25 mg), ki se presnavlja s pomočjo CYP2C9, ali digoksina (0,375 mg) z vardenafilom (20 mg filmsko obložene tablete) se ni pojavila nobena pomembnejša interakcija. Relativna biološka uporabnost glibenklamida (3,5 mg) se med sočasnim jemanjem vardenafila (20 mg) ni spremenila. V posebni študiji, v kateri so bolniki s hipertenzijo jemali vardenafil (20 mg) sočasno z nifedipinom v obliki s počasnim sproščanjem (30 mg ali 60 mg), se jim je sistolični krvni tlak leže dodatno znižal za 6 mmHg, diastolični za 5 mmHg, srčna frekvenca pa se je zvečala za 4 utripe na minuto.

Zaradi sočasne uporabe vardenafila (20 mg filmsko obložene tablete) in alkohola (povprečna največja vrednost alkohola v krvi 73 mg/dl) se učinek alkohola na krvni tlak in srčno frekvenco ni zvečal, pa tudi farmakokinetika vardenafila se ni spremenila.

Vardenafil (10 mg) ni podaljšal časa krvavitve, ki jo je povzročila acetilsalicilna kislina (2 x 81 mg).

### Riociguat

Predklinične študije so pokazale aditiven učinek na znižanje sistemskega krvnega tlaka pri kombiniranju zaviralcev PDE5 z riociguatom. V kliničnih študijah se je pokazalo, da riociguat povečuje hipotenzivne učinke zaviralcev PDE5. V proučevani populaciji niso dokazali, da bi imela kombinacija zdravil ugoden klinični učinek. Sočasna uporaba riociguata z zaviralci PDE5, vključno z vardenafilom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Uporaba zdravila Levitra ni indicirana pri ženskah. Ni študij o uporabi vardenafila pri nosečnicah. Podatki o vplivu vardenafila na plodnost niso na voljo.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Ker so v kliničnih študijah z vardenafilom poročali o omotici in motnjah vida, morajo bolniki vedeti, kako se odzivajo na zdravilo Levitra orodisperzibilne tablete, preden začnejo voziti ali delati s strojem.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih pri uporabi zdravila Levitra filmsko obložene tablete ali Levitra 10 mg orodisperzibilne tablete so bili v glavnem prehodni in blagi do zmerni. Neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali in se je pojavil pri  $\geq 10\%$  bolnikov je glavobol.

##### Tabelarični pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostosti glede na klasifikacijo MedDRA: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih:

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Pogosti</b> ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	<b>Občasni</b> ( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )	<b>Redki</b> ( $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ )	<b>Neznana</b> (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcije in parazitske bolezni				konjunktivitis	
Bolezni imunskega sistema			alergijski edem in angioedem	preobčutljivost	
Psihiatrične motnje			motnje spanja	tesnoba	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	zaspanost parestezija in disestezije	sinkopa krči amnezija tranzitorni ishemični napad	možganska krvavitev

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b> (≥1/10)	<b>Pogosti</b> (≥1/100 do <1/10)	<b>Občasni</b> (≥1/1.000 do <1/100)	<b>Redki</b> (≥1/10.000 do <1/1.000)	<b>Neznana</b> (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Očesne bolezni			motnje vida očesna hiperemija motnje v zaznavanju barv bolečina in neprijeten občutek v očesu fotofobija	zvišan intraokularni tlak povečano solzenje	nearteritična anteriorna ishemična optična nevropatija motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus vrtoglavica		nenadna oglušelost
Srčne bolezni			palpitacija tahikardija	miokardni infarkt ventrikularna tahiaritmija angina pectoris	nenadna smrt
Žilne bolezni		rdečica		hipertenzija hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		nosna kongestija	dispneja sinusna kongestija	epistaksa	
Bolezni prebavil		dispepsija	gastroezofagealna refluksna bolezen gastritis bolečina v želodcu in trebuhu driska bruhanje navzea suha usta		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			povečane vrednosti transaminaz	povečane vrednosti gamaglutamil transferaze	
Bolezni kože in podkožja			eritem izpuščaj	fotosenzitivna reakcija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			bolečine v hrbtu povečane vrednosti kreatin-fosfokinaze mialgija povečan mišični tonus in krči		
Bolezni sečil					hematurija
Motnje reprodukcije in dojk			podaljšane erekcije	priapizem	penilna hemoragija hematospermija



<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b> (≥1/10)	<b>Pogosti</b> (≥1/100 do <1/10)	<b>Občasni</b> (≥1/1.000 do <1/100)	<b>Redki</b> (≥1/10.000 do <1/1.000)	<b>Neznana</b> (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			slabo počutje	bolečina v prsnem košu	

#### Opis izbranih neželenih učinkov

O penilni hemoragiji, hematospermiji in hematuriji so poročali v kliničnih preskušanjih in spontanih poročilih iz obdobja trženja pri uporabi vseh zaviralcev PDE5, tudi vardenafila.

Starejši bolniki (≥ 65 let) so pri uporabi zdravila Levitra 20 mg filmsko obložene tablete imeli bolj pogosto glavobole (16,2 % oz. 11,8 %) in omotice (3,7 % oz. 0,7 %) kot mlajši bolniki (< 65 let). Incidenca neželenih učinkov (predvsem »omotica«) je nekoliko večja pri bolnikih s hipertenzijo v anamnezi.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V študiji, v kateri so prostovoljci na dan zaužili en odmerek, manjši ali enak 80 mg vardenafila (filmsko obložene tablete), so ugotovili, da so zdravilo dobro prenašali in niso imeli resnih neželenih učinkov.

Pri preiskovancih, ki so jemali večje odmerke vardenafila in pogosteje od priporočenega režima odmerjanja (40 mg filmsko obložene tablete dvakrat na dan), so se pojavile hude bolečine v hrbtu. To pa ni bilo povezano z mišično ali nevrološko toksičnostjo.

Če je bolnik zaužil prevelik odmerek zdravila, je treba po potrebi začeti standardno podporno zdravljenje. Hemodializa običajno ne pospeši izločanja, saj se vardenafil močno veže na plazemske beljakovine in se v seč izloči le v zanemarljivih količinah.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za boleznj sečil, zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije, oznaka ATC: G04BE09

Vardenafil je peroralno zdravilo za izboljšanje erektilne funkcije pri moških z erektilno disfunkcijo. Ob spolnem vzburjenju poveča dotok krvi v penis in tako izboljša oslABLJENO erektilno funkcijo.

Erekcija penisa je hemodinamični proces. Med spolnim vzburjenjem se sprošča dušikov oksid, ki aktivira encim gvanilat ciklazo, zaradi česar se zviša raven cikličnega gvanozin monofosfata (cGMP) v kavernožnem tkivu. To povzroči sproščanje gladkih mišic, kar omogoči večji dotok krvi v penis. Raven cGMP se uravnava s stopnjo sinteze preko gvanilat ciklaze in s stopnjo razgradnje preko fosfodiesteraz (PDEs), ki hidrolizirajo cGMP.

Vardenafil je močan in selektiven zaviralec cGMP specifičnih fosfodiesteraz tipa 5 (PDE5), ki so najpomembnejše PDE v človeškem kavernožnem tkivu. Vardenafil močno izboljša učinek endogenega dušikovega oksida v kavernožnem tkivu, tako da zavira PDE5. Ko se dušikov oksid zaradi spolnega vzburljenja sprosti, vardenafil zavira PDE5 in povzroči zvišanje ravni cGMP v kavernožnem tkivu. Za delovanje vardenafila je potrebno spolno vzburljenje.

Študije *in vitro* so pokazale, da vardenafil močnejše vpliva na PDE5 kot na druge znane fosfodiesteraze (> 15-krat v primerjavi s PDE6, > 130-krat v primerjavi s PDE1, > 300-krat v primerjavi s PDE11 in > 1.000-krat v primerjavi s PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 in PDE10).

V študiji so s pletizmografijo penisa (RigiScan) ugotovili, da je 20-miligramski odmerek vardenafila pri nekaterih moških že v 15 minutah po odmerjanju povzročil erekcijo, ki je zadostovala za penetracijo (60-odstotna otrdelost glede na RigiScan). Na splošno je odziv teh preiskovancev na vardenafil postal, v primerjavi s placebom, statistično pomemben v 25 minutah po odmerjanju.

Vardenafil povzroči blago in prehodno znižanje krvnega tlaka, ki v večini primerov nima kliničnih učinkov. Po zaužitju 20- in 40-miligramskega odmerka vardenafila je povprečno maksimalno znižanje sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi s placebom v ležečem položaju – 6,9 mmHg po uporabi 20-miligramskega odmerka) in – 4,3 mmHg (po uporabi 40-miligramskega odmerka vardenafila). Ti učinki so skladni z vazodilatacijskimi učinki zaviralcev PDE5 in so verjetno posledica višjih ravni cGMP v gladkomišičnih celicah žil. Posamični in večkratni peroralni odmerki vardenafila do 40 mg niso povzročili nobenih klinično pomembnih sprememb v EKG zdravih moških prostovoljcev.

V dvojno slepi, navzkrižni študiji z enkratnim odmerkom zdravila, v kateri je sodelovalo 59 naključno izbranih zdravih moških, so primerjali učinke enkratnega odmerka vardenafila (10 mg in 80 mg), sildenafil (50 mg in 400 mg) in placebo na dobo QT. Za aktiven notranji nadzor so uporabljali moksifloksacin (400 mg). Učinke na dobo QT so merili eno uro po odmerku (povprečna vrednost  $t_{max}$  za vardenafil). Glavni namen te študije je bil izključiti več kot 10 msec dolg učinek (to je, pokazati, da ni učinka) enkratnega 80-miligramskega peroralnega odmerka vardenafila na dobo QTc v primerjavi s placebom, ki so ga merili s spremembo Fridericiasove korekcijske formule ( $QTcF=QT/RR^{1/3}$ ) glede na osnovno vrednost 1 uro po odmerku. Raziskovalci so ugotovili, da se eno uro po zaužitju 10- ali 80-miligramskega odmerka vardenafila QTc (Fridericia) zveča za 8 msec (90-odstotni interval zaupanja: 6-9) in 10 msec (90-odstotni interval zaupanja: 8-11) v primerjavi s placebom, QTci za 4 msec (90-odstotni interval zaupanja: 3-6) in 6 msec (90-odstotni interval zaupanja: 4-7). Pri  $t_{max}$  je bila samo srednja vrednost spremembe QTcF za 80-miligramski odmerek vardenafila zunaj meje, ki je bila postavljena v študiji (srednja vrednost 10 msec, 90-odstotni interval zaupanja: 8-11). Ob uporabi korekcijske formule nobena od vrednosti ni bila zunaj meje.

V ločeni postmarketinški študiji, v kateri je sodelovalo 44 zdravih prostovoljcev, so uporabili enkratni odmerek 10 mg vardenafila ali 50 mg sildenafil sočasno s 400 mg gatifloksacina, zdravilom, ki ima podoben učinek na dobo QT. Pri obeh kombinacijah, z vardenafilom in sildenafilom, se je doba QTc (Fridericia) podaljšala; za 4 msec pri vardenafilu in 5 msec pri sildenafilu v primerjavi s posameznim zdravilom. Dejanski klinični pomen QT sprememb ni znan.

#### Dodatne informacije o kliničnih preskušanjih z orodisperzibilnimi tabletami po 10 mg vardenafila

Učinkovitost in varnost orodisperzibilnih tablet po 10 mg vardenafila so ločeno dokazali v dveh kliničnih študijah na širši populaciji bolnikov, v kateri je bilo vključenih 701 randomiziranih bolnikov z erektilno disfunkcijo, ki so bili zdravljeni do 12 tednov. Bolniki so bili razdeljeni v predhodno določene podskupine, ki so vključevale starejše bolnike (51 %), bolnike z anamnezo sladkorne bolezni (29 %), dislipidemijo (39 %) in hipertenzijo (40 %).

V zbranih podatkih iz dveh kliničnih preskušanij z orodisperzibilnimi tabletami po 10 mg vardenafila, je bila vrednost IIEF-EF pomembno večja pri orodisperzibilnih tabletah po 10 mg vardenafila v primerjavi s placebom.

V kliničnih preskušanjih so poročali, da se je spolni odnos zaključil z uspešno penetracijo v 71 %, v skupini, ki je dobivala placebo pa v 44 %. Ti izsledki se kažejo tudi v podskupinah; pri starejših

bolnikih (65 %), pri bolnikih z anamnezo sladkorne bolezni (63 %), pri bolnikih z anamnezo dislipidemije (66 %) in hipertenzijo (70 %) so poročali, da se je spolni odnos zaključil z uspešno penetracijo.

Erekcijo je med spolnim odnosom uspešno ohranilo približno 63 % moških, ki so jemali orodisperzibilne tablete po 10 mg vardenafila in le 26 % tistih moških, ki so jemali placebo. V predhodno opredeljenih podskupinah bolnikov, ki so dobivali orodisperzibilne tablete po 10 mg vardenafila, so pri 57 % (starejši bolniki), 56 % (bolniki za anamnezo sladkorne bolezni), 59 % (bolniki z anamnezo dislipidemije) in 60 % (bolniki z anamnezo hipertenzije) poročali, da je bilo občevanje uspešno; bolniki so ohranili erekcijo.

#### Dodatne informacije o kliničnih preskušanjih

V kliničnih preskušanjih je prejelo vardenafil več kot 17.000 moških z erektilno disfunkcijo (ED), starih 18 do 89 let. Veliko jih je imelo več sočasnih bolezni. Več kot 2.500 bolnikov je jemalo vardenafil šest mesecev ali dlje. Med njimi je 900 bolnikov prejelo zdravilo eno leto ali dlje.

V preskušanjih so sodelovali starejši bolniki (22 %), bolniki s hipertenzijo (35 %), sladkorno boleznijo (29 %), ishemično boleznijo srca in drugimi boleznimi srca in ožilja (7 %), kronično pljučno boleznijo (5 %), hiperlipidemijo (22 %), depresijo (5 %) in bolniki po radikalni prostatektomiji (9 %). V klinična preskušanja je bilo vključenih le malo starejših bolnikov (> 75 let, 2,4 %) in bolnikov z nekaterimi boleznimi srca in ožilja (glejte poglavje 4.3). V preskušanja niso bili vključeni bolniki z boleznimi osrednjega živčevja (razen bolniki s poškodbo hrbtenjače), hudimi motnjami pri delovanju ledvic ali jeter, bolniki, ki so imeli poškodbo, kirurški poseg v medenici (razen odstranitve prostate z ohranitvijo živcev), bolniki na radioterapiji in bolniki z zmanjšanim spolnim poželenjem ali anatomskimi deformacijami penisa.

V vseh najpomembnejših preskušanjih se je med zdravljenjem z vardenafilom (filmsko obloženimi tabletami), v primerjavi s placebom, erektilna funkcija izboljšala. Pri manjšem številu bolnikov, ki so poskusili spolno občevati do 4 oz. 5 ur po odmerku vardenafila, je bila stopnja uspešnosti penetracije in ohranjanja erekcije večja kot pri tistih, ki so dobili placebo.

V trimesečnih preskušanjih pri širši populaciji moških z erektilno disfunkcijo, ki so dobivali vedno enak odmerek (filmsko obložene tablete), je bila penetracija uspešna pri 68 % (5 mg), 76 % (10 mg) in 80 % (20 mg) bolnikov (SEP 2), ki so jemali vardenafil, ter pri 49 % bolnikov, ki so dobivali placebo. Zmožnost ohranjanja erekcije (SEP 3) v tej širši populaciji moških z ED je bila 53-odstotna (5 mg), 63- (10 mg) in 65-odstotna (20 mg) pri bolnikih, ki so jemali vardenafil, in 29-odstotna pri tistih, ki so dobivali placebo.

Na podlagi podatkov, zbranih iz najpomembnejših študij učinkovitosti, je bila penetracija po zaužitju vardenafila uspešna pri bolnikih s psihogeno erektilno disfunkcijo (77 do 87 %), mešano erektilno disfunkcijo (69 do 83 %), organsko erektilno disfunkcijo (64 do 75 %), pri starejših bolnikih (52 do 75 %), bolnikih z ishemično boleznijo srca (70 do 73 %), s hiperlipidemijo (62 do 73 %), kronično pljučno boleznijo (74 do 78 %), depresijo (59 do 69 %) ter pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z antihipertenzivi (62 do 73 %).

V kliničnem preskušanju, v katerem so sodelovali bolniki s sladkorno boleznijo in v kateri so primerjali placebo z 10- in 20-miligramskimi odmerki vardenafila, se je zaradi uporabe vardenafila pomembno izboljšala erektilna funkcija, zmožnost doseganja in ohranjanja erekcije (omogočen je bil uspešen spolni odnos), ter otrdelost penisa. Po tromesečnem zdravljenju je bila odzivnost bolnikov glede zmožnosti doseganja in ohranjanja erekcije 61- oz. 49-odstotna pri bolnikih, ki so jemali po 10 mg, in 64- oz. 54-odstotna pri tistih, ki so jemali po 20 mg vardenafila, ter 36- oz. 23-odstotna pri tistih, ki so dobivali placebo.

V kliničnem preskušanju pri bolnikih po prostatektomiji, v kateri so primerjali placebo z 10- in 20-miligramskimi odmerki vardenafila, je vardenafil pomembno izboljšal erektilno funkcijo, zmožnost doseganja in ohranjanja erekcije (omogočen je bil uspešen spolni odnos), ter otrdelost penisa. Po tromesečnem zdravljenju je bila odzivnost bolnikov glede zmožnosti doseganja in ohranjanja erekcije

47- oz. 37-odstotna pri tistih, ki so jemali po 10 mg, in 48- oz. 34-odstotna pri onih, ki so jemali po 20 mg vardenafila, ter 22- oz. 10-odstotna pri tistih, ki so dobivali placebo.

V kliničnem preskušanju, v katerem so sodelovali bolniki s poškodbo hrbtenjače, ki so dobivali različne odmerke, je vardenafil v primerjavi s placebo pomembno izboljšal erektilno funkcijo, zmožnost doseganja in ohranjanja erekcije (omogočen je bil uspešen spolni odnos), ter otrdelost penisa. 53-odstotkov bolnikov, ki so jemali vardenafil je ponovno imelo normalno erektilno funkcijo (> 26) v primerjavi z 9-odstotki bolnikov, ki so jemali placebo. Po tromesečnem zdravljenju je bila odzivnost bolnikov glede zmožnosti doseganja in ohranjanja erekcije 76- oz. 59-odstotna pri bolnikih, ki so jemali vardenafil, ter 41- oz. 22-odstotna pri tistih, ki so dobivali placebo, kar je bilo klinično in statistično pomembno ( $p < 0,001$ ).

V dolgoročnih študijah sta varnost in učinkovitost vardenafila ostali nespremenjeni.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju erektilne disfunkcije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Bioekvivalenčne študije kažejo, da orodisperzibilne tablete po 10 mg vardenafila niso bioekvivalentne filmsko obloženim tabletam po 10 mg vardenafila. Orodisperzibilnih tablet se zato ne sme uporabljati kot ekvivalent filmsko obloženim tabletam po 10 mg vardenafila.

### Absorpcija

Vardenafil iz filmsko obloženih tablet se hitro absorbira. Največje plazemske koncentracije so pri nekaterih moških dosežene že v 15 minutah po zaužitju peroralnega odmerka. Ne glede na to pa so po peroralnem odmerku na tešče pri 90 % primerov plazemske koncentracije največje v 30 do 120 minutah (srednja vrednost 60 minut). Povprečna absolutna biološka uporabnost je 15-odstotna. Vrednosti AUC in  $C_{max}$  se po peroralni uporabi priporočenih odmerkov vardenafila (5 do 20 mg) večata skoraj sorazmerno z odmerkom.

Če se filmsko obložene tablete, ki vsebujejo vardenafil zaužije skupaj s hrano, ki vsebuje veliko maščob (57 % maščob), se zmanjša stopnja absorpcije, srednja vrednost  $t_{max}$  se zveča za 1 uro in  $C_{max}$  zmanjša povprečno za 20 %. Vrednost AUC vardenafila se ne spremeni. Če hrana vsebuje 30 % maščob, se stopnja in obseg absorpcije vardenafila ( $t_{max}$ ,  $C_{max}$  in AUC) v primerjavi z jemanjem na tešče ne spremenita.

Vardenafil se hitro absorbira po zaužitju zdravila Levitra 10 mg orodisperzibilne tablete brez vode. Srednji čas do  $C_{max}$  variira od 45 do 90 minut in je enak ali rahlo daljši (8 do 45 min) v primerjavi s filmsko obloženimi tabletami. Povprečna vrednost AUC za vardenafil je povečana za 21 do 29 % (pri bolnikih v srednjih letih ali starejših bolnikih z erektilno disfunkcijo) ali 44 % (pri mlajših bolnikih), pri bolnikih, ki jemljejo 10-miligramske orodisperzibilne tablete v primerjavi z jemanjem filmsko obloženih tablet. To je posledica lokalne peroralne absorpcije majhne količine zdravila v ustni votlini. Očitne razlike v povprečni  $C_{max}$  med orodisperzibilnimi in filmsko obloženimi tabletami ni.

Pri bolnikih, ki so jemali orodisperzibilne tablete po 10 mg vardenafila hkrati z obrokom, ki je vseboval veliko maščob niso opazili vpliva na AUC in  $t_{max}$  vardenafila, medtem ko je bila  $C_{max}$  zmanjšana za 35 % v stanju sitosti. Glede na te izsledke, se lahko orodisperzibilne tablete po 10 mg vardenafila jemlje z ali brez hrane.

Če se orodisperzibilne tablete po 10 mg vardenafila vzame z vodo, je AUC manjši za 29 %,  $C_{max}$  ostane nespremenjena, povprečni  $t_{max}$  pa krajši za 60 minut, kot če se vzame brez vode. Orodisperzibilne tablete po 10 mg vardenafila je treba vzeti brez tekočine.

### Porazdelitev

Povprečen porazdelitveni volumen stanja dinamičnega ravnovesja vardenafila je 208 l, kar kaže na porazdelitev v tkiva.

Vardenafil in njegovi glavni presnovek (M1) se obsežno vežeta na plazemske beljakovine (približno 95 % vardenafila ali M1). Vezava vardenafila in M1 na beljakovine ni odvisna od skupne koncentracije zdravila.

Meritve vardenafila v semenu zdravih preiskovancev 90 minut po odmerjanju kažejo, da se v semenu bolnikov ne more pojaviti več kot 0,00012 % zaužitega odmerka.

### Biotransformacija

Vardenafil iz filmsko obloženih tablet se presnavlja predvsem v jetrih s pomočjo citokroma P450 (CYP), izooblike 3A4, pri čemer nekoliko prispevata tudi izoobliki CYP3A5 in CYP2C.

Eden od glavnih presnovkov (M1) v krvnem obtoku pri ljudeh nastane med deetilacijo vardenafila in se še naprej presnavlja. Razpolovna doba izločanja iz plazme traja približno 4 ure. Del M1 je v sistemskem obtoku v obliki glukuronida. Presnovek M1 je selektiven za fosfodiesteraze podobno kot vardenafil, *in vitro* pa je afiniteta za fosfodiesterazo tipa 5 v primerjavi z vardenafilom 28-odstotna, kar pomeni, da je njegov prispevek k učinkovitosti 7-odstoten.

Povprečni končni razpolovni čas vardenafila je pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Levitra 10 mg orodisperzibilne tablete, 4 do 6 ur. Razpolovni čas izločanja presnovka M1 je 3 do 5 ur, podobno kot pri filmsko obloženih tabletah.

### Izločanje

Celoten očistek vardenafila iz telesa znaša 56 l/h. Končna razpolovna doba traja približno 4 do 5 ur. Po peroralnem zaužitju se vardenafil v obliki presnovkov izloča pretežno z blatom (približno 91 do 95 % zaužitega odmerka) in v manjši meri tudi s sečem (približno 2 do 6 % odmerka).

### Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

#### *Starostniki*

Pri zdravih starejših prostovoljcih (starih 65 let in več) se je izločanje vardenafila skozi jetra v primerjavi z zdravimi mlajšimi prostovoljci (18 do 45 let) zmanjšalo. Pri starejših moških, ki so jemali filmsko obložene tablete, ki so vsebovale vardenafil, je bila AUC za povprečno 52 % večja kot pri mlajših moških,  $C_{max}$  pa za 34 % (glejte poglavje 4.2).

Pri starejših bolnikih (65 let in več), ki so jemali orodisperzibilne tablete, ki so vsebovale vardenafil, sta se AUC in  $C_{max}$  vardenafila povečala od 31 do 39 % oziroma 16 do 21%, v primerjavi z bolniki starimi 45 let in manj. Vardenafil se ne kopiči v plazmi pri bolnikih starih 45 let in manj ali 65 let in več, če so deset dni enkrat na dan jemali orodisperzibilne tablete po 10 mg vardenafila.

#### *Ledvična okvara*

Pri prostovoljcih z blago do zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek 30 do 80 ml/min) je bila farmakokinetika vardenafila podobna kot pri preiskovancih iz kontrolne skupine, pri katerih je bilo delovanje ledvic normalno. Pri prostovoljcih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) se je povprečna vrednost AUC zvečala za 21 %, povprečna  $C_{max}$  pa zmanjšala za 23 % v primerjavi s prostovoljci brez motenj delovanja ledvic. Med kreatininskim očistkom in izpostavitvijo vardenafilu (AUC in  $C_{max}$ ) niso opazili statistično pomembne korelacije (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetika vardenafila ni raziskana pri bolnikih na dializi (glejte poglavje 4.3).

#### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh A-B) se je očistek vardenafila zmanjšal sorazmerno s stopnjo jetrne okvare. Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child-Pugh A) sta se povprečni vrednosti AUC in  $C_{max}$  v primerjavi z zdravimi preiskovanci iz kontrolne skupine zvečali za 17 % oz. 22 %. Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh B) sta se povprečni vrednosti AUC in  $C_{max}$  v primerjavi z zdravimi preiskovanci iz kontrolne skupine zvečali za 160 % oz. 133 % (glejte poglavje

4.2). Farmakokinetika vardenafila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh C) ni raziskana (glejte poglavje 4.3).

#### Dodatne informacije

*In vitro* podatki kažejo, da učinkov vardenafila na substrate P-glikoproteina, ki so bolj občutljivi kot digoksin, ni mogoče izključiti. Dabigatran eteksilat je primer za zelo občutljive intestinalne substrate P-glikoproteina.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

aspartam (E951)  
aroma poprove mete  
magnezijev stearat  
krospovidon  
manitol (E421)  
hidratirani koloidni silicijev dioksid  
sorbitol (E420)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

1 x 1 orodisperzibilna tableta v aluminij/aluminij perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek,  
2 x 1 orodisperzibilna tableta v aluminij/aluminij perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek,  
4 x 1 orodisperzibilna tableta v aluminij/aluminij perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek,  
8 x 1 orodisperzibilna tableta v aluminij/aluminij perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

**8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/03/248/013-016

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 06.03.2003  
Datum zadnjega podaljšanja: 06.03.2008

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**



## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Nemčija

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Levitra 5 mg filmsko obložene tablete  
vardenafil

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg vardenafila v obliki vardenafilijevega klorida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

2 filmsko obloženi tableti  
4 filmsko obložene tablete  
8 filmsko obloženih tablet  
12 filmsko obloženih tablet  
20 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za peroralno uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Levitra 5 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**1. IME ZDRAVILA**

Levitra 5 mg filmsko obložene tablete  
vardenafil

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer (znak)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Levitra 10 mg filmsko obložene tablete  
vardenafil

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg vardenafila v obliki vardenafilijevega klorida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

2 filmsko obloženi tableti  
4 filmsko obložene tablete  
8 filmsko obloženih tablet  
12 filmsko obloženih tablet  
20 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za peroralno uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Levitra 10 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**1. IME ZDRAVILA**

Levitra 10 mg filmsko obložene tablete  
vardenafil

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer (znak)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Levitra 20 mg filmsko obložene tablete  
vardenafil

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg vardenafila v obliki vardenafilijevega klorida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

2 filmsko obloženi tableti  
4 filmsko obložene tablete  
8 filmsko obloženih tablet  
12 filmsko obloženih tablet  
20 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za peroralno uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Levitra 20 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**1. IME ZDRAVILA**

Levitra 20 mg filmsko obložene tablete  
vardenafil

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer (znak)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Levitra 10 mg orodisperzibilne tablete  
vardenafil

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 10 mg vardenafila v obliki vardenafilijevega klorida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje aspartam (E951) in sorbitol (E420).  
Preberite navodilo za uporabo glede dodatnih informacij.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

1 x 1 orodisperzibilna tableta  
2 x 1 orodisperzibilna tableta  
4 x 1 orodisperzibilna tableta  
8 x 1 orodisperzibilna tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo. Raztopite v ustih.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/03/248/013 1 tableta  
EU/1/03/248/014 2 tableti  
EU/1/03/248/015 4 tablete  
EU/1/03/248/016 8 tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Levitra 10 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Levitra 10 mg orodisperzibilne tablete  
vardenafil

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer (znak)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

### Levitra 5 mg filmsko obložene tablete vardenafil

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Levitra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Levitra
3. Kako jemati zdravilo Levitra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Levitra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Levitra in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Levitra vsebuje vardenafil, učinkovino iz skupine t.i. zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5, ki se uporabljajo za zdravljenje erektilne disfunkcije pri odraslih moških, tj. z nezmožnostjo doseči in ohraniti erekcijo.

Najmanj eden od desetih moških ima v določenem obdobju težave z doseganjem ali ohranjanjem erekcije. Vzroki so lahko telesni ali duševni, ali kombinacija obeh. Bolezenske spremembe gladkih mišic in okvare v steni krvnih žil lahko povzročijo, da v penisu ni dovolj krvi, da bi otrdel in tudi ostal trd.

Zdravilo Levitra učinkuje v zadostni meri le, če ste spolno vzburjeni. Zdravilo Levitra zavira delovanje naravne kemične spojine v vašem telesu, ki povzroči uplahnitev penisa. Zdravilo Levitra pomaga ohraniti erekcijo toliko časa, da lahko uspešno zaključite spolni odnos.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Levitra**

##### **Ne jemljite zdravila Levitra**

- če ste alergični na vardenafil ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Znaki alergijske reakcije so izpuščaji, srbečica, otekel obraz ali ustnice in kratka sapa.
- če jemljete zdravila, ki vsebujejo nitrate (npr. gliceriltrinitrat za angino pektoris) ali donorje dušikovega oksida (npr. amil nitrit); jemanje teh zdravil skupaj z zdravilom Levitra lahko zelo vpliva na krvni tlak,
- če jemljete ritonavir ali indinavir, zdravili za zdravljenje okužb z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV),
- če ste stari več kot 75 let in jemljete protiglivični zdravili ketokonazol ali itrakonazol,
- če imate resne težave s srcem ali jetri,
- če ste na dializi,
- če ste pred kratkim doživeli možgansko kap ali srčni napad,
- če imate ali ste imeli nizek krvni tlak,
- če je v vaši družinski anamnezi degenerativna bolezen oči (*retinitis pigmentosa*),

- če ste kadar koli izgubili vid zaradi poškodbe vidnega živca zaradi nezadostne preskrbe s krvjo, ki je poznana kot nearteritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION),
- če jemljete riociguat. To zdravilo se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (tj. visokega krvnega tlaka v pljučih) in kronične tromboembolične pljučne hipertenzije (tj. visokega krvnega tlaka v pljučih, ki nastane zaradi krvnih strdkov). Zaviralci PDE5, kot je zdravilo Levitra, dokazano povečujejo hipotenzivne učinke tega zdravila. Če jemljete riociguat ali če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Levitra se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Levitra**

- če imate težave s srcem; spolni odnosi so za vas lahko tvegani,
- če imate motnje srčnega ritma (*srčno aritmijo*) ali prirojene srčne bolezni, ki vplivajo na elektrokardiogram,
- če imate telesno hibo, ki vpliva na obliko penisa npr. angulacija (ukrivljenost uda), Peyronijeva bolezen (brazgotine v ovojnici penisa) in kavernoza fibroza (brazgotine v tkivu brecila),
- če imate bolezen, ki lahko povzroči dolgotrajno erekcijo (*priapizem*) (npr. bolezen srpastih celic, multipli mielom in levkemija),
- če imate želodčno razjedo (imenovano tudi *gastrični ali peptični ulkus*),
- če imate motnje pri strjevanju krvi (npr. *hemofilija*),
- če jemljete katero koli drugo zdravilo za odpravljanje težav z erekcijo, tudi zdravilo Levitra orodisperzibilne tablete (glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo Levitra«),
- če doživite nenadno poslabšanje ali izgubo vida, prenehajte jemati zdravilo Levitra in se takoj posvetujte z zdravnikom.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Levitra ni namenjeno otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let.

### **Druga zdravila in zdravilo Levitra**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nekatera zdravila lahko povzročijo težave, predvsem:

- nitrati, zdravila za angino pectoris ali donorji dušikovega oksida (npr. amil nitrit); jemanje teh zdravil z zdravilom Levitra lahko resno vpliva na krvni tlak.
- zdravila za zdravljenje aritmij, npr. kinidin, prokainamid, amiodaron ali sotalol,
- ritonavir ali indinavir – zdravila za HIV,
- ketokonazol ali itrakonazol – protiglivični zdravila,
- eritromicin ali klaritromicin – makrolidna antibiotika,
- zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa – vrsta zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka in povečane prostate (*benigne hiperplazije prostate*),
- riociguat.

Ne uporabljajte zdravila Levitra filmsko obložene tablete hkrati s katerim koli zdravilom za zdravljenje erektilne disfunkcije, niti z zdravilom Levitra orodisperzibilne tablete.

### **Zdravilo Levitra skupaj s hrano, pijačo in alkoholom**

- Zdravilo Levitra lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje, vendar je priporočljivo, da obrok hrane ni težak in ne vsebuje veliko maščob, ker lahko zakasni učinek zdravila.
- Ko jemljete zdravilo Levitra, ne pijte grenivkinega soka, ker lahko vpliva na učinek zdravila.
- Uživanje alkohola lahko težave z erekcijo še poslabša.

### **Nosečnost in dojenje**

Zdravilo Levitra ni namenjeno ženskam.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Pri nekaterih ljudeh lahko zdravilo Levitra povzroči vrtoglavico ali motnje vida. Če imate po zaužitju zdravila Levitra vrtoglavico ali se vam je vid poslabšal, ne vozite avtomobila in ne upravljajte z orodji ali stroji.

### **3. Kako jemati zdravilo Levitra**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Priporočeni odmerek je 10 mg.

Zdravilo Levitra vzemite približno 25 do 60 minut pred nameravanim spolnim odnosom. Če ste spolno vznburjeni, lahko erekcijo dosežete že v 25 minutah oz. najkasneje v štirih do petih urah po zaužitju tablete.

- Tableto pogoltnite s kozarcem vode.

**Ne jemljite zdravila Levitra filmsko obložene tablete** hkrati s katero koli drugo obliko zdravila Levitra.

**Ne vzemite zdravila Levitra** več kot enkrat na dan.

Če menite, da je učinek zdravila Levitra premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom. Lahko vam bo predlagal zamenjavo z drugo obliko ali jakostjo zdravila Levitra, odvisno od tega kako zdravilo Levitra učinkuje pri vas.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Levitra, kot bi smeli**

Pri moških, ki so vzeli večji odmerek, se lahko pojavi več neželenih učinkov ali pa hude bolečine v križu. Če ste vzeli večji odmerek zdravila kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina teh učinkov je zmernih do blagih.

Obstajajo poročila o delnem, nenadnem, začasnem ali trajnem poslabšanju vida ali oslepitvi na eno ali obe očesi. Takoj prenehajte jemati zdravilo Levitra in se posvetujte z zdravnikom. Poročali so tudi o nenadnem poslabšanju ali izgubi sluha.

Pri moških, ki so jemali vardenafil, so poročali o primerih nenadne smrti, hitrem ali spremenjenem srčnem utripu, srčnem napadu, bolečinah v prsnem košu in motnjah v možganskem krvnem obtoku (vključno z začasno zmanjšanim pretokom krvi v določenih delih možganov in krvavitvi v možganih). Večina moških, ki so imeli te neželene učinke, je imela težave s srcem že pred jemanjem tega zdravila. Ni mogoče ugotoviti ali so bili ti dogodki neposredno povezani z jemanjem vardenafila.

Verjetnost, da se bo pri vas pojavil neželeni učinek, je opisana s sledečimi kategorijami:

#### **Zelo pogosti**

lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 uporabnikov

- glavobol

#### **Pogosti**

lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 uporabnikov

- omotica

- rdečica

- zamašen nos ali izcedek iz nosu
- prebavne motnje

### **Občasni**

lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 uporabnikov

- otekanje kože in sluznic, tudi obraza, ustnic ali grla
- motnje spanja
- otrplost in motena občutljivost na dotik
- zaspanost
- vpliv na vid, pordelost očesa, vpliv na zaznavanje barv, bolečina in neprijeten občutek v očesu, občutljivost za svetlobo
- zvonjenje v ušesih, vrtoglavica
- pospešeno ali močno bitje srca
- zasoplost
- poln nos
- zatekanje kisle želodčne vsebine v požiralnik, vnetje želodčne sluznice, bolečina v trebuhu, driska, bruhanje, občutek siljenja na bruhanje (*navzea*), suha usta
- povečane vrednosti jetrnih encimov v krvi
- izpuščaji, pordela koža
- bolečine v hrbtu in mišicah, povečane vrednosti mišičnih encimov v krvi (*kreatin-fosfokinaza*), okorele mišice
- podaljšana erekcija
- slabo počutje

### **Redki**

lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 uporabnikov

- vnetje očesne veznice (*konjunktivitis*)
- alergijske reakcije
- tesnoba
- omedlevica
- izguba spomina (*amnezija*)
- krči
- zvišan očesni tlak (*glavkom*), povečano solzenje
- vpliv na srce (srčni infarkt, spremenjen srčni ritem ali *angina pectoris*)
- visok ali nizek krvni tlak
- krvavitev iz nosu
- vpliv na izvide krvnih preiskav za oceno delovanja jeter
- prevelika občutljivost kože na sončno svetlobo
- boleče erekcije
- bolečina v prsnem košu
- začasno zmanjšan pretok krvi v določenih delih možganov

### **Zelo redki ali neznana pogostnost**

lahko se pojavijo pri manj kot 1 od 10.000 uporabnikov ali pa pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- kri v urinu (*hematurija*)
- krvavitev iz penisa (*penilna hemoragija*)
- kri v izlivu (*hematospermija*)
- nenadna smrt
- krvavitev v možganih

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Levitra

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Levitra

- Učinkovina je vardenafil. Ena tableta vsebuje 5 mg vardenafila v obliki vardenafilijevega klorida.
- Druge sestavine zdravila so:  
jedro tablete: krospovidon, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid;  
filmska obloga: makrogol 400, hipromeloza, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172).

### Izgled zdravila Levitra in vsebina pakiranja

Levitra 5 mg filmsko obložene tablete so oranžne barve, na eni strani imajo oznako BAYER, na drugi pa oznako jakosti (5). Tablete so na voljo v pretisnih omotih po 2, 4, 8, 12 ali 20 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

Proizvajalec  
Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел.: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45 45 23 50 00

**Deutschland**

Jenapharm GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0)3641-87 97 444

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372 655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30 210 61 87 500

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371 67 845 563

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370 523 36 868

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel.: +36 14 87-4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 416 42 00

**România**

SC Bayer SRL.  
Tel: +40-21-529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386 (0)1 58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421 2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-20 785 21

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Navodilo za uporabo

### Levitra 10 mg filmsko obložene tablete vardenafil

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Levitra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Levitra
3. Kako jemati zdravilo Levitra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Levitra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Levitra in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Levitra vsebuje vardenafil, učinkovino iz skupine t.i. zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5, ki se uporabljajo za zdravljenje erektilne disfunkcije pri odraslih moških, tj. z nezmožnostjo doseči in ohraniti erekcijo.

Najmanj eden od desetih moških ima v določenem obdobju težave z doseganjem ali ohranjanjem erekcije. Vzroki so lahko telesni ali duševni, ali kombinacija obeh. Bolezenske spremembe gladkih mišic in okvare v steni krvnih žil lahko povzročijo, da v penisu ni dovolj krvi, da bi otrdel in tudi ostal trd.

Zdravilo Levitra učinkuje v zadostni meri le, če ste spolno vzburjeni. Zdravilo Levitra zavira delovanje naravne kemične spojine v vašem telesu, ki povzroči uplahnitev penisa. Zdravilo Levitra pomaga ohraniti erekcijo toliko časa, da lahko uspešno zaključite spolni odnos.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Levitra**

##### **Ne jemljite zdravila Levitra**

- če ste alergični na vardenafil ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Znaki alergijske reakcije so izpuščaji, srbečica, otekel obraz ali ustnice in kratka sapa.
- če jemljete zdravila, ki vsebujejo nitrate (npr. gliceriltrinitrat za angino pektoris) ali donorje dušikovega oksida (npr. amil nitrit); jemanje teh zdravil skupaj z zdravilom Levitra lahko zelo vpliva na krvni tlak,
- če jemljete ritonavir ali indinavir, zdravili za zdravljenje okužb z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV),
- če ste stari več kot 75 let in jemljete protiglivični zdravili ketokonazol ali itrakonazol,
- če imate resne težave s srcem ali jetri,
- če ste na dializi,
- če ste pred kratkim doživeli možgansko kap ali srčni napad,
- če imate ali ste imeli nizek krvni tlak,
- če je v vaši družinski anamnezi degenerativna bolezen oči (*retinitis pigmentosa*),

- če ste kadar koli izgubili vid zaradi poškodbe vidnega živca zaradi nezadostne preskrbe s krvjo, ki je poznana kot nearteritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION),
- če jemljete riociguat. To zdravilo se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (tj. visokega krvnega tlaka v pljučih) in kronične tromboembolične pljučne hipertenzije (tj. visokega krvnega tlaka v pljučih, ki nastane zaradi krvnih strdkov). Zaviralci PDE5, kot je zdravilo Levitra, dokazano povečujejo hipotenzivne učinke tega zdravila. Če jemljete riociguat ali če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Levitra se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Levitra**

- če imate težave s srcem; spolni odnosi so za vas lahko tvegani.
- če imate motnje srčnega ritma (*srčno aritmijo*) ali prirojene srčne bolezni, ki vplivajo na elektrokardiogram,
- če imate telesno hibo, ki vpliva na obliko penisa npr. angulacija (ukrivljenost uda), Peyronijeva bolezen (brazgotine v ovojnici penisa) in kavernoza fibroza (brazgotine v tkivu brecila),
- če imate bolezen, ki lahko povzroči dolgotrajno erekcijo (*priapizem*) (npr. bolezen srpastih celic, multipli mielom in levkemija),
- če imate želodčno razjedo (imenovano tudi *gastrični* ali *peptični ulkus*),
- če imate motnje pri strjevanju krvi (npr. *hemofilija*),
- če jemljete katero koli drugo zdravilo za odpravljanje težav z erekcijo, tudi zdravilo Levitra orodisperzibilne tablete (glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo Levitra«),
- če doživite nenadno poslabšanje ali izgubo vida, prenehajte jemati zdravilo Levitra in se takoj posvetujte z zdravnikom.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Levitra ni namenjeno otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let.

### **Druga zdravila in zdravilo Levitra**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nekatera zdravila lahko povzročijo težave, predvsem:

- nitrati, zdravila za angino pectoris ali donorji dušikovega oksida (npr. amil nitrit); jemanje teh zdravil z zdravilom Levitra lahko resno vpliva na krvni tlak.
- zdravila za zdravljenje aritmij, npr. kinidin, prokainamid, amiodaron ali sotalol,
- ritonavir ali indinavir – zdravila za HIV,
- ketokonazol ali itrakonazol – protiglivični zdravila,
- eritromicin ali klaritromicin – makrolidna antibiotika,
- zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa – vrsta zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka in povečane prostate (*benigne hiperplazije prostate*),
- riociguat.

Ne uporabljajte zdravila Levitra filmsko obložene tablete hkrati s katerim koli zdravilom za zdravljenje erektilne disfunkcije, niti z zdravilom Levitra orodisperzibilne tablete.

### **Zdravilo Levitra skupaj s hrano, pijačo in alkoholom**

- Zdravilo Levitra lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje, vendar je priporočljivo, da obrok hrane ni težak in ne vsebuje veliko maščob, ker lahko zakasni učinek zdravila.
- Ko jemljete zdravilo Levitra, ne pijte grenivkinega soka, ker lahko vpliva na učinek zdravila.
- Uživanje alkohola lahko težave z erekcijo še poslabša.

### **Nosečnost in dojenje**

Zdravilo Levitra ni namenjeno ženskam.



### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Pri nekaterih ljudeh lahko zdravilo Levitra povzroči vrtoglavico ali motnje vida. Če imate po zaužitju zdravila Levitra vrtoglavico ali se vam je vid poslabšal, ne vozite avtomobila in ne upravljajte z orodji ali stroji.

### **3. Kako jemati zdravilo Levitra**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Priporočeni odmerek je 10 mg.

Zdravilo Levitra vzemite približno 25 do 60 minut pred nameranim spolnim odnosom. Če ste spolno vznburjeni, lahko erekcijo dosežete že v 25 minutah oz. najkasneje v štirih do petih urah po zaužitju tablete.

- Tableto pogoltnite s kozarcem vode.

**Ne jemljite zdravila Levitra filmsko obložene tablete** hkrati s katero koli drugo obliko zdravila Levitra.

**Ne vzemite zdravila Levitra** več kot enkrat na dan.

Če menite, da je učinek zdravila Levitra premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom. Lahko vam bo predlagal zamenjavo z drugo obliko ali jakostjo zdravila Levitra, odvisno od tega kako zdravilo Levitra učinkuje pri vas.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Levitra, kot bi smeli**

Pri moških, ki so vzeli večji odmerek, se lahko pojavi več neželenih učinkov ali pa hude bolečine v križu. Če ste vzeli večji odmerek zdravila kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina teh učinkov je zmernih do blagih.

Obstajajo poročila o delnem, nenadnem, začasnem ali trajnem poslabšanju vida ali oslepitvi na eno ali obe očesi. Takoj prenehajte jemati zdravilo Levitra in se posvetujte z zdravnikom. Poročali so tudi o nenadnem poslabšanju ali izgubi sluha.

Pri moških, ki so jemali vardenafil, so poročali o primerih nenadne smrti, hitrem ali spremenjenem srčnem utripu, srčnem napadu, bolečinah v prsnem košu in motnjah v možganskem krvnem obtoku (vključno z začasno zmanjšanim pretokom krvi v določenih delih možganov in krvavitvi v možganih). Večina moških, ki so imeli te neželene učinke, je imela težave s srcem že pred jemanjem tega zdravila. Ni mogoče ugotoviti ali so bili ti dogodki neposredno povezani z jemanjem vardenafila.

Verjetnost, da se bo pri vas pojavil neželeni učinek, je opisana s sledečimi kategorijami:

#### **Zelo pogosti**

lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 uporabnikov

- glavobol

### **Pogosti**

lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 uporabnikov

- omotica
- rdečica
- zamašen nos ali izcedek iz nosu
- prebavne motnje

### **Občasni**

lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 uporabnikov

- otekanje kože in sluznic, tudi obraza, ustnic ali grla
- motnje spanja
- otrplost in motena občutljivost na dotik
- zaspanost
- vpliv na vid, pordelost očesa, vpliv na zaznavanje barv, bolečina in neprijeten občutek v očesu, občutljivost za svetlobo
- zvonjenje v ušesih, vrtoglavica
- pospešeno ali močno bitje srca
- zasoplost
- poln nos
- zatekanje kisle želodčne vsebine v požiralnik, vnetje želodčne sluznice, bolečina v trebuhu, driska, bruhanje, občutek siljenja na bruhanje (*navzea*), suha usta
- povečane vrednosti jetrnih encimov v krvi
- izpuščaj, pordela koža
- bolečine v hrbtu in mišicah, povečane vrednosti mišičnih encimov v krvi (*kreatin-fosfokinaza*), okorele mišice
- podaljšana erekcija
- slabo počutje

### **Redki**

lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 uporabnikov

- vnetje očesne veznice (*konjunktivitis*)
- alergijske reakcije
- tesnoba
- omedlevica
- izguba spomina (*amnezija*)
- krči
- zvišan očesni tlak (*glavkom*), povečano solzenje
- vpliv na srce (srčni infarkt, spremenjen srčni ritem ali *angina pectoris*)
- visok ali nizek krvni tlak
- krvavitev iz nosu
- vpliv na izvide krvnih preiskav za oceno delovanja jeter
- prevelika občutljivost kože na sončno svetlobo
- boleče erekcije
- bolečina v prsnem košu
- začasno zmanjšan pretok krvi v določenih delih možganov

### **Zelo redki ali neznana pogostnost**

lahko se pojavijo pri manj kot 1 od 10.000 uporabnikov ali pa pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- kri v urinu (*hematurija*)
- krvavitev iz penisa (*penilna hemoragija*)
- kri v izlivu (*hematospermija*)
- nenadna smrt
- krvavitev v možganih

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Levitra**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Levitra**

- Učinkovina je vardenafil. Ena tableta vsebuje 10 mg vardenafila v obliki vardenafilijevega klorida.
- Druge sestavine zdravila so:  
jedro tablete: krospovidon, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, brezvoden koloidni silicijev dioksid;  
filmska obloga: makrogol 400, hipromeloza, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172).

### **Izgled zdravila Levitra in vsebina pakiranja**

Levitra 10 mg filmsko obložene tablete so oranžne barve, na eni strani imajo oznako BAYER, na drugi pa oznako jakosti (10). Tablete so na voljo v pretisnih omotih po 2, 4, 8, 12 ali 20 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom  
Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

Proizvajalec  
Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел.: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45 45 23 50 00

**Deutschland**

Jenapharm GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0)3641-87 97 444

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372 655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30 210 61 87 500

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371 67 845 563

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370 523 36 868

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel.: +36 14 87-4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 416 42 00

**România**

SC Bayer SRL.  
Tel: +40-21-529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386 (0)1 58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421 2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-20 785 21

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Navodilo za uporabo

### Levitra 20 mg filmsko obložene tablete vardenafil

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Levitra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Levitra
3. Kako jemati zdravilo Levitra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Levitra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Levitra in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Levitra vsebuje vardenafil, učinkovino iz skupine t.i. zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5, ki se uporabljajo za zdravljenje erektilne disfunkcije pri odraslih moških, tj. z nezmožnostjo doseči in ohraniti erekcijo.

Najmanj eden od desetih moških ima v določenem obdobju težave z doseganjem ali ohranjanjem erekcije. Vzroki so lahko telesni ali duševni, ali kombinacija obeh. Bolezenske spremembe gladkih mišic in okvare v steni krvnih žil lahko povzročijo, da v penisu ni dovolj krvi, da bi otrdel in tudi ostal trd.

Zdravilo Levitra učinkuje v zadostni meri le, če ste spolno vzburjeni. Zdravilo Levitra zavira delovanje naravne kemične spojine v vašem telesu, ki povzroči uplahnitev penisa. Zdravilo Levitra pomaga ohraniti erekcijo toliko časa, da lahko uspešno zaključite spolni odnos.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Levitra**

##### **Ne jemljite zdravila Levitra**

- če ste alergični na vardenafil ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Znaki alergijske reakcije so izpuščaji, srbečica, otekel obraz ali ustnice in kratka sapa.
- če jemljete zdravila, ki vsebujejo nitrate (npr. gliceriltrinitrat za angino pektoris) ali donorje dušikovega oksida (npr. amil nitrit); jemanje teh zdravil skupaj z zdravilom Levitra lahko zelo vpliva na krvni tlak,
- če jemljete ritonavir ali indinavir, zdravili za zdravljenje okužb z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV),
- če ste stari več kot 75 let in jemljete protiglivični zdravili ketokonazol ali itrakonazol,
- če imate resne težave s srcem ali jetri,
- če ste na dializi,
- če ste pred kratkim doživeli možgansko kap ali srčni napad,
- če imate ali ste imeli nizek krvni tlak,
- če je v vaši družinski anamnezi degenerativna bolezen oči (*retinitis pigmentosa*),

- če ste kadar koli izgubili vid zaradi poškodbe vidnega živca zaradi nezadostne preskrbe s krvjo, ki je poznana kot nearteritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION),
- če jemljete riociguat. To zdravilo se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (tj. visokega krvnega tlaka v pljučih) in kronične tromboembolične pljučne hipertenzije (tj. visokega krvnega tlaka v pljučih, ki nastane zaradi krvnih strdkov). Zaviralci PDE5, kot je zdravilo Levitra, dokazano povečujejo hipotenzivne učinke tega zdravila. Če jemljete riociguat ali če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Levitra se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Levitra**

- če imate težave s srcem; spolni odnosi so za vas lahko tvegani,
- če imate motnje srčnega ritma (*srčno aritmijo*) ali prirojene srčne bolezni, ki vplivajo na elektrokardiogram,
- če imate telesno hibo, ki vpliva na obliko penisa npr. angulacija (ukrivljenost uda), Peyronijeva bolezen (brazgotine v ovojnici penisa) in kavernoza fibroza (brazgotine v tkivu brecila),
- če imate bolezen, ki lahko povzroči dolgotrajno erekcijo (*priapizem*) (npr. bolezen srpastih celic, multipli mielom in levkemija),
- če imate želodčno razjedo (imenovano tudi *gastrični* ali *peptični ulkus*),
- če imate motnje pri strjevanju krvi (npr. *hemofilija*),
- če jemljete katero koli drugo zdravilo za odpravljanje težav z erekcijo, tudi zdravilo Levitra orodisperzibilne tablete (glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo Levitra«),
- če doživite nenadno poslabšanje ali izgubo vida, prenehajte jemati zdravilo Levitra in se takoj posvetujte z zdravnikom.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Levitra ni namenjeno otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let.

### **Druga zdravila in zdravilo Levitra**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nekatera zdravila lahko povzročijo težave, predvsem:

- nitrati, zdravila za angino pectoris ali donorji dušikovega oksida (npr. amil nitrit); jemanje teh zdravil z zdravilom Levitra lahko resno vpliva na krvni tlak.
- zdravila za zdravljenje aritmij, npr. kinidin, prokainamid, amiodaron ali sotalol,
- ritonavir ali indinavir – zdravili za HIV,
- ketokonazol ali itraconazol – protiglivični zdravili,
- eritromicin ali klaritromicin – makrolidna antibiotika,
- zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa – vrsta zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka in povečane prostate (*benigne hiperplazije prostate*),
- riociguat.

Ne uporabljajte zdravila Levitra filmsko obložene tablete hkrati s katerim koli zdravilom za zdravljenje erektilne disfunkcije, niti z zdravilom Levitra orodisperzibilne tablete.

### **Zdravilo Levitra skupaj s hrano, pijačo in alkoholom**

- Zdravilo Levitra lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje, vendar je priporočljivo, da obrok hrane ni težak in ne vsebuje veliko maščob, ker lahko zakasni učinek zdravila.
- Ko jemljete zdravilo Levitra, ne pijte grenivkinega soka, ker lahko vpliva na učinek zdravila.
- Uživanje alkohola lahko težave z erekcijo še poslabša.

### **Nosečnost in dojenje**

Zdravilo Levitra ni namenjeno ženskam.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Pri nekaterih ljudeh lahko zdravilo Levitra povzroči vrtoglavico ali motnje vida. Če imate po zaužitju zdravila Levitra vrtoglavico ali se vam je vid poslabšal, ne vozite avtomobila in ne upravljajte z orodji ali stroji.

### **3. Kako jemati zdravilo Levitra**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Priporočeni odmerek je 10 mg.

Zdravilo Levitra vzemite približno 25 do 60 minut pred nameravanim spolnim odnosom. Če ste spolno vznburjeni, lahko erekcijo dosežete že v 25 minutah oz. najkasneje v štirih do petih urah po zaužitju tablete.

- Tableto pogoltnite s kozarcem vode.

**Ne jemljite zdravila Levitra filmsko obložene tablete** hkrati s katero koli drugo obliko zdravila Levitra.

**Ne vzemite zdravila Levitra** več kot enkrat na dan.

Če menite, da je učinek zdravila Levitra premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom. Lahko vam bo predlagal zamenjavo z drugo obliko ali jakostjo zdravila Levitra, odvisno od tega kako zdravilo Levitra učinkuje pri vas.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Levitra, kot bi smeli**

Pri moških, ki so vzeli večji odmerek, se lahko pojavi več neželenih učinkov ali pa hude bolečine v križu. Če ste vzeli večji odmerek zdravila kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina teh učinkov je zmernih do blagih.

Obstajajo poročila o delnem, nenadnem, začasnem ali trajnem poslabšanju vida ali oslepitvi na eno ali obe očesi. Takoj prenehajte jemati zdravilo Levitra in se posvetujte z zdravnikom. Poročali so tudi o nenadnem poslabšanju ali izgubi sluha.

Pri moških, ki so jemali vardenafil, so poročali o primerih nenadne smrti, hitrem ali spremenjenem srčnem utripu, srčnem napadu, bolečinah v prsnem košu in motnjah v možganskem krvnem obtoku (vključno z začasno zmanjšanim pretokom krvi v določenih delih možganov in krvavitvi v možganih). Večina moških, ki so imeli te neželene učinke, je imela težave s srcem že pred jemanjem tega zdravila. Ni mogoče ugotoviti ali so bili ti dogodki neposredno povezani z jemanjem vardenafila.

Verjetnost, da se bo pri vas pojavil neželeni učinek, je opisana s sledečimi kategorijami:

#### **Zelo pogosti**

lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 uporabnikov

- glavobol

### **Pogosti**

lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 uporabnikov

- omotica
- rdečica
- zamašen nos ali izcedek iz nosu
- prebavne motnje

### **Občasni**

lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 uporabnikov

- otekanje kože in sluznic, tudi obraza, ustnic ali grla
- motnje spanja
- otrplost in motena občutljivost na dotik
- zaspanost
- vpliv na vid, pordelost očesa, vpliv na zaznavanje barv, bolečina in neprijeten občutek v očesu, občutljivost za svetlobo
- zvonjenje v ušesih, vrtoglavica
- pospešeno ali močno bitje srca
- zasoplost
- poln nos
- zatekanje kisle želodčne vsebine v požiralnik, vnetje želodčne sluznice, bolečina v trebuhu, driska, bruhanje, občutek siljenja na bruhanje (*navzea*), suha usta
- povečane vrednosti jetrnih encimov v krvi
- izpuščaj, pordela koža
- bolečine v hrbtu in mišicah, povečane vrednosti mišičnih encimov v krvi (*kreatin-fosfokinaza*), okorele mišice
- podaljšana erekcija
- slabo počutje

### **Redki**

lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 uporabnikov

- vnetje očesne veznice (*konjunktivitis*)
- alergijske reakcije
- tesnoba
- omedlevica
- izguba spomina (*amnezija*)
- krči
- zvišan očesni tlak (*glavkom*), povečano solzenje
- vpliv na srce (srčni infarkt, spremenjen srčni ritem ali *angina pectoris*)
- visok ali nizek krvni tlak
- krvavitev iz nosu
- vpliv na izvide krvnih preiskav za oceno delovanja jeter
- prevelika občutljivost kože na sončno svetlobo
- boleče erekcije
- bolečina v prsnem košu
- začasno zmanjšan pretok krvi v določenih delih možganov

### **Zelo redki ali neznana pogostnost**

lahko se pojavijo pri manj kot 1 od 10.000 uporabnikov ali pa pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- kri v urinu (*hematurija*)
- krvavitev iz penisa (*penilna hemoragija*)
- kri v izlivu (*hematospermija*)
- nenadna smrt
- krvavitev v možganih



### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Levitra**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Levitra**

- Učinkovina je vardenafil. Ena tableta vsebuje 20 mg vardenafila v obliki vardenafilijevega klorida.
- Druge sestavine zdravila snovi so:  
jedro tablete: krospovidon, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, brezvoden koloidni silicijev dioksid;  
filmska obloga: makrogol 400, hipromeloza, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172).

### **Izgled zdravila Levitra in vsebina pakiranja**

Levitra 20 mg filmsko obložene tablete so oranžne barve, na eni strani imajo oznako BAYER, na drugi pa oznako jakosti (20). Tablete so na voljo v pretisnih omotih po 2, 4, 8, 12 ali 20 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom  
Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

Proizvajalec  
Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел.: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45 45 23 50 00

**Deutschland**

Jenapharm GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0)3641-87 97 444

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372 655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30 210 61 87 500

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371 67 845 563

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370 523 36 868

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel.: +36 14 87-4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 416 42 00

**România**

SC Bayer SRL.  
Tel: +40-21-529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386 (0)1 58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421 2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-20 785 21

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Navodilo za uporabo

### Levitra 10 mg orodisperzibilne tablete vardenafil

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Levitra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Levitra
3. Kako jemati zdravilo Levitra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Levitra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Levitra in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Levitra vsebuje vardenafil, učinkovino iz skupine t.i. zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5, ki se uporabljajo za zdravljenje erektilne disfunkcije pri odraslih moških, tj. z nezmožnostjo doseči in ohraniti erekcijo.

Najmanj eden od desetih moških ima v določenem obdobju težave z doseganjem ali ohranjanjem erekcije. Vzroki so lahko telesni ali duševni, ali kombinacija obeh. Bolezenske spremembe gladkih mišic in okvare v steni krvnih žil lahko povzročijo, da v penisu ni dovolj krvi, da bi otrdel in tudi ostal trd.

Zdravilo Levitra učinkuje v zadostni meri le, če ste spolno vzburjeni. Zdravilo Levitra zavira delovanje naravne kemične spojine v vašem telesu, ki povzroči uplahnitev penisa. Zdravilo Levitra pomaga ohraniti erekcijo toliko časa, da lahko uspešno zaključite spolni odnos.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Levitra**

##### **Ne jemljite zdravila Levitra**

- če ste alergični na vardenafil ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Znaki alergijske reakcije so izpuščaji, srbečica, otekel obraz ali ustnice in kratka sapa.
- če jemljete zdravila, ki vsebujejo nitrate (npr. gliceriltrinitrat za angino pektoris) ali donorje dušikovega oksida (npr. amil nitrit); jemanje teh zdravil skupaj z zdravilom Levitra lahko zelo vpliva na krvni tlak,
- če jemljete ritonavir ali indinavir, zdravili za zdravljenje okužb z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV),
- če ste stari več kot 75 let in jemljete protiglivični zdravili ketokonazol ali itrakonazol,
- če imate resne težave s srcem ali jetri,
- če ste na dializi,
- če ste pred kratkim doživeli možgansko kap ali srčni napad,
- če imate ali ste imeli nizek krvni tlak,
- če je v vaši družinski anamnezi degenerativna bolezen oči (*retinitis pigmentosa*),

- če ste kadar koli izgubili vid zaradi poškodbe vidnega živca zaradi nezadostne preskrbe s krvjo, ki je poznana kot nearteritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION),
- če jemljete riociguat. To zdravilo se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (tj. visokega krvnega tlaka v pljučih) in kronične tromboembolične pljučne hipertenzije (tj. visokega krvnega tlaka v pljučih, ki nastane zaradi krvnih strdkov). Zaviralci PDE5, kot je zdravilo Levitra, dokazano povečujejo hipotenzivne učinke tega zdravila. Če jemljete riociguat ali če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Levitra se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Levitra**

- če imate težave s srcem; spolni odnosi so za vas lahko tvegani.
- če imate motnje srčnega ritma (*srčno aritmijo*) ali prirojene srčne bolezni, ki vplivajo na elektrokardiogram,
- če imate telesno hibo, ki vpliva na obliko penisa npr. angulacija (ukrivljenost uda), Peyronijeva bolezen (brazgotine v ovojnici penisa) in kavernoza fibroza (brazgotine v tkivu brecila),
- če imate bolezen, ki lahko povzroči dolgotrajno erekcijo (*priapizem*) (npr. bolezen srpastih celic, multipli mielom in levkemija),
- če imate želodčno razjedo (imenovano tudi *gastrični* ali *peptični ulkus*),
- če imate motnje pri strjevanju krvi (npr. *hemofilija*),
- če jemljete katero koli drugo zdravilo za zdravljenje težav z erekcijo, tudi zdravilo Levitra filmsko obložene tablete (glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo Levitra«),
- če doživite nenadno poslabšanje ali izgubo vida, prenehajte jemati zdravilo Levitra in se takoj posvetujte z zdravnikom.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Levitra ni namenjeno otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let.

### **Druga zdravila in zdravilo Levitra**

Obvestite z zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nekatera zdravila lahko povzročijo težave, predvsem:

- nitrati, zdravila za angino pectoris ali donorji dušikovega oksida (npr. amil nitrit); jemanje teh zdravil z zdravilom Levitra lahko resno vpliva na krvni tlak.
- zdravila za zdravljenje aritmij, npr. kinidin, prokainamid, amiodaron ali sotalol,
- ritonavir ali indinavir – zdravili za HIV,
- ketokonazol ali itrakonazol – protiglivični zdravili,
- eritromicin ali klaritromicin – makrolidna antibiotika,
- zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa – vrsta zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka in povečane prostate (*benigne hiperplazije prostate*),
- riociguat.

Ne uporabljajte zdravila Levitra orodisperzibilne tablete hkrati s katerim koli zdravilom za zdravljenje erektilne disfunkcije, niti z zdravilom Levitra filmsko obložene tablete.

### **Zdravilo Levitra skupaj s hrano, pijačo in alkoholom**

- Zdravilo Levitra orodisperzibilne tablete lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje, vendar ne jemljite orodisperzibilnih tablet s katero koli tekočino.
- Ko jemljete zdravilo Levitra, ne pijte grenivkinega soka, ker lahko vpliva na učinek zdravila.
- Uživanje alkohola lahko težave z erekcijo še poslabša.

### **Nosečnost in dojenje**

Zdravilo Levitra ni namenjeno ženskam.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Pri nekaterih ljudeh lahko zdravilo Levitra povzroči vrtoglavico ali motnje vida. Če imate po zaužitju zdravila Levitra vrtoglavico ali se vam je vid poslabšal, ne vozite avtomobila in ne upravljajte z orodji ali stroji.

### **Zdravilo Levitra 10 mg orodisperzibilne tablete vsebuje aspartam in sorbitol.**

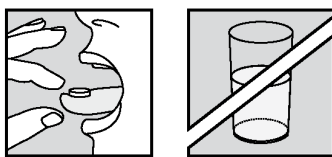
- Aspartam: To zdravilo vsebuje 1,80 mg aspartama v vsaki 10-mg orodisperzibilni tableti. Aspartam je vir fenilalanina. Lahko vam škoduje, če imate fenilketonurijo, redko genetsko bolezen pri kateri pride do kopičenja fenilalanina, ker se ne more ustrezno odstranjevati iz telesa..
- Sorbitol: To zdravilo vsebuje 7,96 mg sorbitola v vsaki 10-mg orodisperzibilni tableti.

## **3. Kako jemati zdravilo Levitra**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Priporočeni odmerek je 10 mg.

Zdravilo Levitra vzemite približno 25 do 60 minut pred nameravanim spolnim odnosom. Če ste spolno vznburjeni, lahko erekcijo dosežete že v 25 minutah oz. najkasneje v štirih do petih urah po zaužitju tablete.

- Orodisperzibilno tableto vzemite iz pretisnega omota tik pred zaužitjem. S suhimi rokami nežno iztisnite tableto na dlan. Ne zdrobite tablete.
- Celo orodisperzibilno tableto dajte v usta, na jezik. Tableta se bo raztopila v nekaj sekundah, pogoltnite jo s slino. Orodisperzibilne tablete ne smete vzeti hkrati s katero koli tekočino.



**Ne jemljite zdravila Levitra orodisperzibilne tablete hkrati s katero koli drugo obliko zdravila Levitra.**

**Ne vzemite zdravila Levitra več kot enkrat na dan.**

Če menite, da je učinek zdravila Levitra premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom. Lahko vam bo predlagal zamenjavo z drugo obliko ali jakostjo zdravila Levitra, odvisno od tega kako zdravilo Levitra učinkuje pri vas.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Levitra, kot bi smeli**

Pri moških, ki so vzeli večji odmerek, se lahko pojavi več neželenih učinkov ali pa hude bolečine v križu. Če ste vzeli večji odmerek zdravila kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina teh učinkov je zmernih do blagih.

Obstajajo poročila o delnem, nenadnem, začasnem ali trajnem poslabšanju vida ali oslepitvi na eno ali obe oči. Takoj prenehajte jemati zdravilo Levitra in se posvetujte z zdravnikom. Poročali so tudi o nenadnem poslabšanju ali izgubi sluha.

Pri moških, ki so jemali vardenafil, so poročali o primerih nenadne smrti, hitrem ali spremenjenem srčnem utripu, srčnem napadu, bolečinah v prsnem košu in motnjah v možganskem krvnem obtoku (vključno z začasno zmanjšanim pretokom krvi v določenih delih možganov in krvavitvi v možganih). Večina moških, ki so imeli te neželene učinke, je imela težave s srcem že pred jemanjem tega zdravila. Ni mogoče ugotoviti ali so bili ti dogodki neposredno povezani z jemanjem vardenafila.

Verjetnost, da se bo pri vas pojavil neželeni učinek, je opisana s sledečimi kategorijami:

### **Zelo pogosti**

lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 uporabnikov

- glavobol

### **Pogosti**

lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 uporabnikov

- omotica
- rdečica
- zamašen nos ali izcedek iz nosu
- prebavne motnje

### **Občasni**

lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 uporabnikov

- otekanje kože in sluznic, tudi obraza, ustnic ali grla
- motnje spanja
- otrplost in motena občutljivost na dotik
- zaspanost
- vpliv na vid, pordelost očesa, vpliv na zaznavanje barv, bolečina in neprijeten občutek v očesu, občutljivost za svetlobo
- zvonjenje v ušesih, vrtoglavica
- pospešeno ali močno bitje srca
- zasoplost
- poln nos
- zatekanje kisle želodčne vsebine v požiralnik, vnetje želodčne sluznice, bolečina v trebuhu, driska, bruhanje, občutek siljenja na bruhanje (*navzea*), suha usta
- povečane vrednosti jetrnih encimov v krvi
- izpuščaj, pordela koža
- bolečine v hrbtu in mišicah, povečane vrednosti mišičnih encimov v krvi (*kreatin-fosfokinaza*), okorele mišice
- podaljšana erekcija
- slabo počutje

### **Redki**

lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 uporabnikov

- vnetje očesne veznice (*konjunktivitis*)
- alergijske reakcije
- tesnoba
- omedlevica
- izguba spomina (*amnezija*)
- krči
- zvišan očesni tlak (*glavkom*), povečano solzenje
- vpliv na srce (srčni infarkt, spremenjen srčni ritem ali *angina pectoris*)
- visok ali nizek krvni tlak
- krvavitev iz nosu
- vpliv na izvide krvnih preiskav za oceno delovanja jeter

- prevelika občutljivost kože na sončno svetlobo
- boleče erekcije
- bolečina v prsnem košu
- začasno zmanjšan pretok krvi v določenih delih možganov

### **Zelo redki ali neznana pogostnost**

lahko se pojavijo pri manj kot 1 od 10.000 uporabnikov ali pa pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- kri v urinu (*hematurija*)
- krvavitev iz penisa (*penilna hemoragija*)
- kri v izlivu (*hematospermija*)
- nenadna smrt
- krvavitev v možganih

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Levitra**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Levitra**

- Učinkovina je vardenafil. Ena tableta vsebuje 10 mg vardenafila v obliki vardenafiljevega klorida.
- Druge sestavine zdravila so: magnezijev stearat, aspartam (E951), aroma poprove mete, manitol (E421), sorbitol (E420), krospovidon in hidratirani koloidni silicijev dioksid. Glejte poglavje 2 »Zdravilo Levitra 10 mg orodisperzibilne tablete vsebuje aspartam in sorbitol.«

### **Izgled zdravila Levitra in vsebina pakiranja**

Zdravilo Levitra 10 mg orodisperzibilne tablete so okrogle, bele tablete. Tablete so na voljo v pakiranju po:

- 1 x 1 orodisperzibilna tableta v aluminij/aluminij perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek,
- 2 x 1 orodisperzibilna tableta v aluminij/aluminij perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek,
- 4 x 1 orodisperzibilna tableta v aluminij/aluminij perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek,
- 8 x 1 orodisperzibilna tableta v aluminij/aluminij perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Bayer AG

51368 Leverkusen

Nemčija

Proizvajalec

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Nemčija



Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел.: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45 45 23 50 00

**Deutschland**

Jenapharm GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0)3641-87 97 444

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372 655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30 210 61 87 500

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371 67 845 563

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370 523 36 868

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel.: +36 14 87-4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 416 42 00

**România**

SC Bayer SRL.  
Tel: +40-21-529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386 (0)1 58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421 2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-20 785 21

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.