

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levitra 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di vardenafil (come cloridrato triidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rotonde di colore arancio, marcate con la croce BAYER da un lato e "5" dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile negli uomini adulti. La disfunzione erettile consiste nell'incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione idonea per un'attività sessuale soddisfacente.

E' necessaria la stimolazione sessuale affinché Levitra possa essere efficace.

Non è indicato l'uso di Levitra nelle donne.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso negli uomini adulti

La dose raccomandata è 10 mg al bisogno, da assumere da 25 a 60 minuti prima dell'attività sessuale. In base all'efficacia ed alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 20 mg oppure ridotta a 5 mg. La dose massima raccomandata è di 20 mg. Il prodotto non deve essere somministrato più di una volta al giorno. Levitra può essere assunto indipendentemente dai pasti. Se viene assunto con un pasto ricco di grassi, l'effetto può manifestarsi con ritardo (vedere paragrafo 5.2).

Uso negli uomini anziani

Poiché nei pazienti anziani la clearance del vardenafil è ridotta (vedere paragrafo 5.2), è opportuno iniziare con una dose di 5 mg. In base all'efficacia ed alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 10 mg e 20 mg.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Levitra non è indicato nei soggetti di età inferiore ai 18 anni.
Non ci sono indicazioni relative all'uso di Levitra nei bambini.

Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve e moderata (Child-Pugh A-B) si deve prendere in considerazione una dose iniziale di 5 mg. In base alla tollerabilità e all'efficacia, la dose può successivamente essere aumentata. La dose massima raccomandata in pazienti con moderata compromissione della funzionalità epatica (Child-Pugh B) è 10 mg (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità renale

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata.

Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), si deve prendere in considerazione una dose iniziale di 5 mg. In base alla tollerabilità e all'efficacia, la dose può essere aumentata a 10 mg e successivamente a 20 mg.

Uso nei pazienti in trattamento con altri medicinali

Nell'impiego in associazione con inibitori del CYP 3A4 come l'eritromicina o la claritromicina, la dose di vardenafil non deve superare i 5 mg (vedere paragrafo 4.5).

Per uso orale

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

La somministrazione concomitante di vardenafil con i nitrati o con le fonti di ossido di azoto (come il nitrito di amile) in qualsiasi forma è controindicata (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Levitra è controindicato nei pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa di una neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

I prodotti indicati per il trattamento della disfunzione erettile non devono essere utilizzati nei soggetti per i quali l'attività sessuale è sconsigliata (ad es. pazienti con gravi disturbi cardiovascolari, come angina instabile o grave insufficienza cardiaca [classe III o IV secondo la New York Heart Association]).

La sicurezza del vardenafil non è stata studiata nei pazienti che presentano le seguenti patologie e il suo utilizzo è quindi controindicato fino a quando non si renderanno disponibili ulteriori informazioni:

- grave compromissione epatica (Child-Pugh C),
- insufficienza renale terminale che richieda la dialisi,
- ipotensione (pressione arteriosa <90/50 mmHg),
- storia recente di ictus o infarto del miocardio (negli ultimi 6 mesi),
- angina instabile e disturbi ereditari degenerativi accertati della retina, come la retinite pigmentosa.

L'uso concomitante di vardenafil e i potenti inibitori del CYP 3A4 ketoconazolo e itraconazolo (forme orali) è controindicato in pazienti di età superiore a 75 anni.

L'uso concomitante di vardenafil e inibitori dell'HIV proteasi come ritonavir e indinavir è controindicato, in quanto questi sono inibitori molto potenti del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di considerare un trattamento farmacologico, devono essere eseguiti un'anamnesi ed un esame obiettivo, per diagnosticare la disfunzione erettile e stabilirne le potenziali cause.

Prima di avviare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici dovranno valutare le condizioni cardiovascolari dei loro pazienti, poiché esiste un certo rischio cardiaco associato all'attività sessuale (vedere paragrafo 4.3). Il vardenafil ha proprietà vasodilatatorie che provocano lieve e transitoria diminuzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 5.1). Pazienti con ostruzione dell'eiezione ventricolare sinistra, per esempio stenosi aortica e stenosi subaortica

ipertrofica idiopatica, possono risultare sensibili all'azione dei vasodilatatori, inclusi gli inibitori della fosfodiesterasi Tipo 5.

I prodotti indicati per il trattamento della disfunzione erettile devono essere impiegati con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (ad es. angolazione, fibrosi dei corpi cavernosi o malattia di Peyronie), o nei pazienti che presentano patologie che possano predisporre al priapismo (ad es. anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

La sicurezza e l'efficacia dell'associazione del vardenafil con altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. L'uso di queste associazioni è pertanto sconsigliato.

L'uso concomitante di alfa-bloccanti e vardenafil può portare a ipotensione sintomatica in alcuni pazienti, in quanto entrambi i medicinali sono vasodilatatori. Il trattamento concomitante con vardenafil dovrebbe essere iniziato solo quando il paziente sia stabilizzato nella terapia con alfa-bloccante, partendo dalla dose iniziale più bassa consigliata di 5 mg. Il vardenafil può essere somministrato in qualsiasi momento con la tamsulosina, mentre con altri alfa-bloccanti è opportuno prendere in considerazione un intervallo temporale fra le somministrazioni, quando il vardenafil viene prescritto in associazione (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti che già assumono vardenafil ad una dose ottimale, l'alfa-bloccante dovrebbe essere iniziato alla dose più bassa. Un aumento graduale nella dose di alfa-bloccante può essere associato ad un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa nei pazienti che assumono vardenafil.

L'uso concomitante di vardenafil con potenti inibitori del CYP 3A4 quali itraconazolo e ketoconazolo (forme orali) deve essere evitato, dato che una combinazione di questi medicinali porta a concentrazioni plasmatiche di vardenafil molto elevate (vedere paragrafi 4.5 e 4.3).

Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di vardenafil in caso di somministrazione contemporanea di inibitori moderati del CYP 3A4 come l'eritromicina e la claritromicina (vedere paragrafi 4.5 e 4.2).

E' probabile che la concomitante assunzione di succo di pompelmo aumenti le concentrazioni plasmatiche di vardenafil. Questa associazione deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

Dosi orali singole di 10 mg e 80 mg di vardenafil hanno dimostrato di prolungare l'intervallo QTc in media rispettivamente di 8 msec e 10 msec. Dosi singole di 10 mg di vardenafil, somministrate assieme a 400 mg di gatifloxacina, un farmaco con effetti simili sull'intervallo QT, hanno mostrato un effetto additivo sul QTc di 4 msec, rispetto all'effetto di ciascuno dei due farmaci assunti singolarmente. L'impatto clinico di questi cambiamenti del QT non è noto (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di queste osservazioni è sconosciuta e non può essere generalizzata a tutti i pazienti ed in tutte le circostanze, dato che questo dipende da fattori di rischio individuali e dalla suscettibilità che può essere presente ad un dato momento ed in ogni determinato paziente. E' consigliabile evitare la somministrazione di medicinali che possono prolungare l'intervallo QTc, incluso il vardenafil, in pazienti con rilevanti fattori di rischio, per esempio ipokaliemia; prolungamento congenito del tratto QT; concomitante somministrazione di medicinali antiaritmici di classe 1^a (es: chinidina, procainamide) o classe III (es: amiodarone, sotalolo).

Disturbi della vista e casi di neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica sono stati segnalati in associazione all'uso di vardenafil e di altri inibitori della PDE5. Il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, deve interrompere l'assunzione di Levitra e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

Gli studi *in vitro* con piastrine umane indicano che il vardenafil non ha, di per sé, un effetto antiaggregante, ma ad alte concentrazioni (sovra-terapeutiche) potenzia l'effetto antiaggregante della fonte di ossido di azoto nitroprussiato di sodio. Nell'uomo, il vardenafil, da solo o in associazione con acido acetilsalicilico, non ha avuto alcun effetto sul tempo di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5). Non sono disponibili informazioni relative alla sicurezza della somministrazione di vardenafil nei

pazienti con disturbi emorragici o con ulcera peptica attiva. Il vardenafil dev'essere pertanto somministrato a questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sul vardenafil

Studi in vitro:

Il vardenafil viene metabolizzato principalmente dagli enzimi epatici attraverso il citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con qualche contributo delle isoforme CYP3A5 e CYP2C. Pertanto, gli inibitori di questi isoenzimi possono ridurre la clearance del vardenafil.

Studi in vivo:

La somministrazione di indinavir (800 mg 3 volte al giorno), inibitore delle proteasi dell'HIV e potente inibitore del CYP3A4, insieme con vardenafil (10 mg), ha dato luogo ad un incremento di 16 volte della AUC e di 7 volte della C_{max} del vardenafil. A distanza di 24 ore, i livelli plasmatici di vardenafil erano scesi a circa il 4% del livello plasmatico massimo (C_{max}).

La somministrazione contemporanea di vardenafil con ritonavir (600 mg 2 volte al giorno), ha dato luogo ad un incremento di 13 volte della C_{max} e ad un incremento di 49 volte della AUC₀₋₂₄ del vardenafil quando somministrato in concomitanza con 5 mg di vardenafil. L'interazione è una conseguenza del blocco del metabolismo epatico di Levitra da parte del ritonavir, inibitore molto potente del CYP3A4 che inibisce anche il CYP2C9. Il ritonavir prolunga significativamente l'emivita di Levitra fino a 25,7 ore (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione di ketoconazolo (200 mg), potente inibitore del CYP3A4, insieme con vardenafil (5 mg), ha dato luogo ad un incremento di 10 volte della AUC e di 4 volte della C_{max} del vardenafil (vedere paragrafo 4.4).

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione, si deve ritenere che l'uso di altri potenti inibitori del CYP3A4 (come l'itraconazolo) dia luogo a livelli plasmatici di vardenafil paragonabili a quelli prodotti dal ketoconazolo. L'uso concomitante di vardenafil con potenti inibitori del CYP 3A4 quali itraconazolo e ketoconazolo (uso orale) deve essere evitato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). L'uso concomitante di vardenafil con itraconazolo o ketoconazolo è controindicato in pazienti di età superiore a 75 anni (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione di eritromicina (500 mg 3 volte al giorno), un inibitore del CYP3A4, insieme con vardenafil (5 mg), ha dato luogo ad un incremento di 4 volte della AUC e di 3 volte della C_{max} del vardenafil. Sebbene non sia stato condotto uno specifico studio di interazione, si deve ritenere che la somministrazione concomitante di claritromicina dia luogo a effetti simili sulla AUC e sulla C_{max} del vardenafil. Quando il vardenafil viene usato in combinazione con un inibitore moderato del CYP 3A4 come l'eritromicina o la claritromicina, può essere necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La cimetidina (400 mg 2 volte al giorno), un inibitore aspecifico del citocromo P450, somministrata insieme con vardenafil (20 mg) a volontari sani, non ha avuto effetto sulla AUC e sulla C_{max} del vardenafil.

Il succo di pompelmo, essendo un debole inibitore del metabolismo del CYP 3A4 intestinale, può portare ad un modesto incremento dei livelli plasmatici di vardenafil (vedere paragrafo 4.4).

La farmacocinetica del vardenafil (20 mg) non è stata influenzata dalla somministrazione concomitante con l'H2-antagonista ranitidina (150 mg 2 volte al giorno), con la digossina, il warfarin, la glibenclamide, l'alcol (media dei livelli ematici massimi di alcol di 73 mg/dl) o singole dosi di antiacido (magnesio idrossido/alluminio idrossido).

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione con tutti i prodotti medicinali, l'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica del vardenafil in seguito alla somministrazione concomitante con i seguenti medicinali: acido acetilsalicilico,

ACE-inibitori, beta-bloccanti, deboli inibitori del CYP 3A4, diuretici e medicinali per il trattamento del diabete (sulfoniluree e metformina).

Effetti del vardenafil su altri medicinali

Non sono disponibili dati sull'interazione tra vardenafil ed inibitori aspecifici delle fosfodiesterasi, come la teofillina o il dipiridamolo.

Studi *in vivo*:

In uno studio condotto su 18 volontari sani maschi, non si è osservato potenziamento dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa della nitroglicerina sublinguale (0,4 mg), in seguito alla somministrazione di vardenafil (10 mg) a diversi intervalli di tempo (da 1 a 24 ore) prima della dose di nitroglicerina. Il vardenafil 20 mg ha potenziato l'effetto di riduzione della pressione arteriosa della nitroglicerina sublinguale (0,4 mg), assunta 1 e 4 ore dopo la somministrazione di vardenafil a pazienti sani di mezza età. Non è stato osservato nessun effetto sulla pressione sanguigna quando la nitroglicerina è stata assunta 24 ore dopo la somministrazione di una singola dose da 20 mg di vardenafil. Tuttavia, non essendo disponibili informazioni riguardo ad un possibile potenziamento da parte del vardenafil degli effetti ipotensivi dei nitrati nei pazienti, l'uso concomitante con questa classe di farmaci è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Nicorandil è un ibrido che ha effetto come nitrato e come farmaco che attiva i canali di potassio. In qualità di nitrato può causare gravi interazioni quando somministrato insieme al vardenafil.

Dato che la monoterapia con alfa-bloccanti può provocare marcata riduzione della pressione arteriosa, specialmente ipotensione posturale e sincope, sono stati condotti studi di interazione tra alfa-bloccanti e vardenafil. In due studi d'interazione in volontari sani normotesi, dopo titolazione forzata ad alti dosaggi degli alfa-bloccanti tamsulosina o terazosina, è stata segnalata ipotensione (in alcuni casi sintomatica) in un numero significativo di soggetti dopo somministrazione concomitante di vardenafil. Tra i soggetti trattati con terazosina, il riscontro di ipotensione era più frequente quando il vardenafil e la terazosina venivano somministrati contemporaneamente rispetto a quando la somministrazione era separata da un intervallo di 6 ore.

Sulla base dei risultati di studi d'interazione condotti con vardenafil in pazienti con ipertrofia prostatica benigna (BPH), in terapia stabile con tamsulosina o terazosina, si è osservato che:

- Quando il vardenafil è stato somministrato a dosi di 5, 10 o 20 mg in aggiunta ad una terapia stabile con tamsulosina, non si è avuta riduzione sintomatica della pressione arteriosa, sebbene in 3/21 soggetti trattati con tamsulosina siano stati riscontrati valori pressori sistolici in ortostatismo transitoriamente inferiori a 85 mmHg.
- Quando il vardenafil, alla dose di 5 mg, è stato somministrato contemporaneamente a terazosina 5 o 10 mg, un paziente su 21 ha manifestato ipotensione posturale sintomatica. Non si è osservata ipotensione quando la somministrazione di vardenafil 5 mg e terazosina era separata da un intervallo di 6 ore.

Pertanto, il trattamento concomitante con vardenafil dovrebbe essere iniziato solo quando il paziente sia in terapia stabile con alfa-bloccante, partendo dalla dose iniziale più bassa consigliata di 5 mg. Levitra può essere somministrato in qualsiasi momento con la tamsulosina, mentre con altri alfa-bloccanti è opportuno prendere in considerazione un intervallo temporale fra le somministrazioni, quando il vardenafil viene prescritto in associazione (vedere paragrafo 4.4).

Non sono state evidenziate interazioni significative quando il warfarin (25 mg), che è metabolizzato dal CYP2C9, o la digossina (0,375 mg) sono stati somministrati insieme con il vardenafil (20 mg). La biodisponibilità relativa della glibenclamide (3,5 mg) non è stata influenzata dalla somministrazione concomitante di vardenafil (20 mg). In uno studio specifico, in cui il vardenafil (20 mg) è stato somministrato insieme con nifedipina a lento rilascio (30 mg o 60 mg) in pazienti ipertesi, si è osservata una ulteriore riduzione della pressione sistolica in posizione supina di 6 mmHg e della pressione diastolica in posizione supina di 5 mmHg, accompagnata da un aumento della frequenza cardiaca di 4 bpm.

In seguito all'assunzione di vardenafil (20 mg) insieme con alcol (media dei livelli ematici massimi di alcol di 73 mg/dl), il vardenafil non ha potenziato gli effetti dell'alcol sulla pressione arteriosa e sulla frequenza cardiaca e la farmacocinetica del vardenafil non è stata modificata.

Il vardenafil (10 mg) non ha potenziato l'incremento del tempo di emorragia causato dall'acido acetilsalicilico (2 x 81 mg).

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non è indicato l'uso di Levitra nelle donne.

Non sono disponibili studi con vardenafil nelle donne in gravidanza.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Poiché nel corso degli studi clinici con vardenafil sono stati segnalati episodi di senso di vertigine e di visione alterata, prima di guidare o di usare macchinari i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono a Levitra.

4.8 Effetti indesiderati

Oltre 9500 pazienti hanno ricevuto Levitra nel corso degli studi clinici. Le reazioni avverse sono state generalmente passeggera e di intensità lieve o moderata. Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono cefalea e arrossamento, che si sono manifestate nel 10% o più dei pazienti.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Sono state segnalate le seguenti reazioni avverse:

Classificazione per sistemi e organi	Molto Comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 e < 1/10)	Non Comune (≥ 1/1000 e < 1/100)*	Raro (≥ 1/10.000 e < 1/1000)*	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità	
Disturbi psichiatrici				Ansia	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Senso di instabilità	Sonnolenza	Sincope Convulsione Amnesia globale transitoria	

Classificazione per sistemi e organi	Molto Comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 e < 1/10)	Non Comune (≥ 1/1000 e < 1/100)*	Raro (≥ 1/10.000 e < 1/1000)*	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie dell'occhio e alterazioni dei parametri correlati			Aumento della lacrimazione Disturbo visivo (compresa aumentata percezione luminosa) Disturbi della percezione cromatica Congiuntivite Visione offuscata	Aumento della pressione intraoculare	Neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica Disturbi della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto					Sordità improvvisa**
Patologie cardiache e alterazioni dei parametri correlati			Tachicardia Palpitazioni	Angina pectoris Ischemia miocardica	Infarto miocardico
Patologie vascolari e alterazioni dei parametri correlati	Arrossamento		Ipertensione Ipotensione Ipotensione ortostatica		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Congestione nasale	Dispnea epistassi	Edema laringeo	
Patologie gastrointestinali e alterazioni dei parametri correlati		Dispepsia Nausea	Alterazione degli indici di funzionalità epatica Incremento delle gamma-GT		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Reazione di fotosensibilità Edema del volto Eruzione cutanea		

Classificazione per sistemi e organi	Molto Comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 e < 1/10)	Non Comune (≥ 1/1000 e < 1/100)*	Raro (≥ 1/10.000 e < 1/1000)*	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo e alterazioni dei parametri correlati			Aumento della creatin-fosfochinasi ematica Mialgia Mal di schiena	Rigidità muscolare	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Priapismo Disturbi dell'erezione (erezioni prolungate o dolorose)	

*Fra le reazioni avverse segnalate in meno dell'1% dei pazienti, vengono riportate solo quelle che meritano particolare attenzione per la loro possibile associazione con gravi condizioni patologiche, o che rivestono comunque rilevanza clinica.

** Nella fase postmarketing e negli studi clinici, con l'uso degli inibitori della PDE5, compreso il vardenafil, è stata segnalata, in un piccolo numero di casi, un'improvvisa diminuzione o perdita dell'udito.

Segnalazioni durante la fase di commercializzazione di un'altra specialità medicinale della stessa classe: Disturbi vascolari: In associazione temporale con l'uso di un altro farmaco di questa classe, durante la fase di commercializzazione del prodotto, sono stati segnalati gravi eventi cardiovascolari, fra cui emorragia cerebrovascolare, morte cardiaca improvvisa, attacco ischemico transitorio, angina instabile ed aritmia ventricolare.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi condotti sui volontari con dosi singole fino a 80 mg al giorno, il farmaco è stato tollerato senza che comparissero reazioni avverse importanti.

Quando il vardenafil è stato somministrato a dosi superiori e con maggior frequenza rispetto al regime posologico raccomandato (40 mg 2 volte al giorno), sono stati segnalati casi di dolore lombare intenso, peraltro non associato a tossicità muscolare o neurologica.

In caso di sovradosaggio, dovranno essere adottate le necessarie misure di supporto. La dialisi renale non accelera la clearance, poiché il vardenafil è altamente legato alle proteine plasmatiche e non viene eliminato in misura significativa nelle urine.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: medicinale impiegato nella disfunzione erettile, codice ATC: G04B E09

Il vardenafil è una terapia orale per migliorare la funzione erettile nei pazienti con disfunzione erettile. In condizioni normali, ovvero in presenza di una stimolazione sessuale, esso ripristina la funzione erettile compromessa grazie ad un aumento del flusso sanguigno al pene.

L'erezione del pene è un processo emodinamico. Durante la stimolazione sessuale, viene rilasciato ossido di azoto. Quest'ultimo attiva l'enzima guanil-ciclastasi, che provoca un aumento dei livelli di guanosin monofosfato ciclico (cGMP) nei corpi cavernosi. Questo, a sua volta, produce il rilassamento della muscolatura liscia, consentendo un maggiore afflusso di sangue al pene. I livelli di cGMP sono regolati dalla velocità di sintesi, attraverso la guanil-ciclastasi, e dalla velocità di degradazione, attraverso le fosfodiesterasi (PDE) che idrolizzano il cGMP.

Il vardenafil è un inibitore potente e selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 cGMP-specifica (PDE5), la PDE predominante nei corpi cavernosi dell'uomo. Il vardenafil, tramite l'inibizione della PDE5, potenzia notevolmente l'effetto dell'ossido di azoto endogeno nei corpi cavernosi. Quando l'ossido di azoto viene rilasciato in risposta alla stimolazione sessuale, l'inibizione della PDE5 da parte del vardenafil provoca un aumento dei livelli di cGMP nei corpi cavernosi. E' necessaria pertanto la stimolazione sessuale affinché il vardenafil possa produrre i suoi benefici effetti terapeutici.

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che il vardenafil è più potente sulla PDE5 di quanto non sia sulle altre fosfodiesterasi note (>15 volte rispetto alla PDE6, >130 volte rispetto alla PDE1, >300 volte rispetto alla PDE11 e >1000 volte rispetto alle PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 e PDE10).

In uno studio condotto con pletismografia peniena (RigiScan), già 15 minuti dopo la somministrazione di una dose di 20 mg di vardenafil si sono registrate, in alcuni soggetti, erezioni sufficienti per la penetrazione (rigidità del 60%). La risposta globale di questi soggetti al vardenafil è diventata statisticamente significativa rispetto al placebo 25 minuti dopo la somministrazione.

Vardenafil provoca una diminuzione lieve e transitoria della pressione sanguigna che, nella maggioranza dei casi, non si traduce in sintomi clinici. La media del decremento massimo della pressione arteriosa sistolica in posizione supina, in seguito a dosaggi di 20 e 40 mg di vardenafil, è stata pari a - 6,9 mmHg per 20 mg e - 4,3 mmHg per 40 mg di vardenafil, in confronto con il placebo. Questi effetti sono coerenti con l'effetto vasodilatatorio degli inibitori della PDE5 e sono probabilmente dovuti all'aumento dei livelli di cGMP nella cellule muscolari lisce. Dosi orali singole e multiple di vardenafil fino a 40 mg non hanno prodotto effetti clinicamente rilevanti sugli ECG di volontari sani.

Uno studio randomizzato, in crossover, in doppio cieco e in singola dose, eseguito con 59 volontari sani ha confrontato gli effetti sul tratto QT di vardenafil (10 mg - 80 mg), sildenafil (50 mg e 400 mg) e placebo. La moxifloxacin (400 mg) è stata inclusa come controllo attivo interno. Gli effetti sul tratto QT sono stati misurati un'ora dopo la somministrazione (t_{max} medio per vardenafil). L'obiettivo primario di questo studio è stato escludere un effetto superiore a 10 msec (per dimostrare, quindi, la mancanza di effetto) di una singola dose orale di 80 mg di vardenafil sul tratto QT in confronto a placebo, misurato in base alla variazione nella formula di correzione di Fridericia ($QTcF=QT/RR^{1/3}$) dal basale rispetto ad una ora dopo la somministrazione. Il vardenafil ha dimostrato un aumento del QTc (Fridericia) di 8 msec (90% CI: 6-9) e 10 msec (90% CI: 8-11) alle dosi di 10 e 80 mg in confronto a placebo e un aumento nel QTc di 4 msec (90% CI: 3-6) e 6 msec (90% CI: 4-7) alla dose di 10 mg e 80 mg in confronto a placebo, un'ora dopo la somministrazione della dose. Al t_{max} solo la media nel QTcF di vardenafil 80 mg risultava al di fuori dei limiti stabiliti nello studio (media 10 msec, 90% CI: 8-11). Nessun valore al di fuori dei limiti è stato riscontrato usando la formula di correzione individuale.

In un altro studio postmarketing in 44 volontari sani, dosi singole di 10 mg di vardenafil o 50 mg di sildenafil sono state somministrate assieme a 400 mg di gatifloxacin, un farmaco con effetti simili sull'intervallo QT. Sia il vardenafil sia il sildenafil hanno provocato un incremento dell'effetto sul QTc Fridericia di 4 msec (vardenafil) e 5 msec (sildenafil), rispetto all'effetto di ciascun farmaco assunto singolarmente. Il reale impatto clinico di questi cambiamenti è sconosciuto.

Ulteriori informazioni sugli studi clinici

Negli studi clinici, il vardenafil è stato somministrato ad oltre 3750 pazienti con disfunzione erettile (DE), di età compresa fra i 18 e gli 89 anni, molti dei quali presentavano molteplici patologie

associate. Oltre 1630 pazienti sono stati trattati con Levitra per un periodo di almeno sei mesi. Di questi, oltre 730 sono stati trattati per un anno o più. Erano rappresentati i seguenti gruppi di pazienti: anziani (22%), ipertesi (35%), diabete mellito (29%), cardiopatia ischemica ed altre patologie cardiovascolari (7%), pneumopatia cronica (5%), iperlipidemia (22%), depressione (5%), prostatectomia radicale (9%). I seguenti gruppi non erano ben rappresentati negli studi clinici: anziani (> 75 anni, 2,4%) e pazienti con determinate condizioni cardiovascolari (vedere paragrafo 4.3). Non sono stati eseguiti studi clinici in pazienti con patologie del SNC (eccetto la lesione midollare), pazienti con grave compromissione della funzionalità renale o epatica, chirurgia pelvica (eccetto la prostatectomia con risparmio bilaterale dei fasci nervosi), trauma, radioterapia, diminuito desiderio sessuale o anomalie anatomiche del pene.

Negli studi pilota, il trattamento con vardenafil ha dato luogo ad un miglioramento della funzione erettile in confronto al placebo. Nel piccolo numero di pazienti che ha avuto un rapporto fino a quattro-cinque ore dopo la somministrazione, la percentuale di successo per la penetrazione ed il mantenimento dell'erezione è stata coerentemente superiore rispetto al placebo.

Negli studi a dosaggio fisso, in una popolazione allargata di pazienti con DE, il 68% (5 mg), 76% (10 mg) e 80% (20 mg) dei pazienti ha ottenuto una penetrazione soddisfacente (SEP2) in confronto al 49% del placebo durante i 3 mesi dello studio. La capacità di mantenere l'erezione (SEP 3) in questa popolazione allargata è stata ottenuta nel 53% (5 mg), 63% (10 mg) e 65% (20 mg) in confronto al 29% del placebo.

Dai dati assemblati dei principali studi di efficacia, la proporzione di pazienti che ha avuto una penetrazione soddisfacente in seguito alla somministrazione di vardenafil è stata la seguente: disfunzione erettile psicogena (77-87%), disfunzione erettile mista (69-83%) disfunzione erettile organica (64-75%), anziani (52-75%), patologia cardiaca ischemica (70-73%), iperlipidemia (62-73%), pneumopatia cronica (74-78%), depressione (59-69%), e pazienti trattati in concomitanza con antiipertensivi (62-73%).

In uno studio clinico in pazienti con diabete mellito, il vardenafil ha migliorato significativamente rispetto al placebo il grado della funzionalità erettile, la capacità di ottenere e mantenere un'erezione di durata sufficiente al completamento di un rapporto sessuale soddisfacente e la rigidità peniena. Per i pazienti che hanno completato tre mesi di trattamento, la percentuale di risposta alla capacità di ottenere e mantenere l'erezione è stata del 61% e 49% con 10 mg e del 64% e 54% con 20 mg di vardenafil, rispetto al 36% e 23% riportato con il placebo.

In uno studio clinico in pazienti prostatectomizzati, il vardenafil, a dosi di 10 mg e 20 mg, ha migliorato significativamente rispetto al placebo il grado della funzionalità erettile, la capacità di ottenere e mantenere un'erezione di durata sufficiente al completamento di un rapporto sessuale soddisfacente e la rigidità peniena. Per i pazienti che hanno completato tre mesi di trattamento, la percentuale di risposta alla capacità di ottenere e mantenere l'erezione è stata del 47% e 37% con 10 mg e del 48% e 34% con 20 mg di vardenafil, rispetto al 22% e 10% riportato con il placebo.

In uno studio clinico a dosaggio flessibile in pazienti con lesione midollare, il vardenafil ha migliorato significativamente rispetto al placebo il grado della funzionalità erettile, la capacità di ottenere e mantenere un'erezione di durata sufficiente al completamento di un soddisfacente rapporto sessuale e la rigidità peniena. Il numero di pazienti tornati ad un punteggio IIEF normale (≥ 26) è stato pari al 53% per il vardenafil rispetto al 9% per il placebo. Per i pazienti che hanno completato tre mesi di trattamento, la percentuale di risposta alla capacità di ottenere e mantenere l'erezione è stata del 76% e 59% con vardenafil rispetto al 41% e 22% con il placebo, dato significativo da un punto di vista sia clinico che statistico ($p < 0,001$).

L'efficacia e la tollerabilità del vardenafil sono state mantenute negli studi a lungo termine.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il vardenafil viene assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche massime già riscontrabili, in alcuni soggetti, dopo 15 minuti dalla somministrazione orale. Nel 90% dei casi, tuttavia, le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 30-120 minuti (mediana 60 minuti) dalla somministrazione orale a digiuno. La biodisponibilità media assoluta è del 15%. Dopo somministrazione orale di vardenafil, nell'intervallo posologico raccomandato (5 – 20 mg), la AUC e la C_{max} aumentano in modo pressoché proporzionale alla dose.

Quando il vardenafil viene assunto con un pasto ricco di grassi (contenuto in grassi 57%) la velocità di assorbimento si riduce, con un incremento del t_{max} mediano di 1 ora e una riduzione media della C_{max} del 20 %, senza modificazioni della AUC. Dopo un pasto contenente il 30% di grassi, la velocità e l'entità dell'assorbimento del vardenafil (t_{max} , C_{max} e AUC) sono immutate rispetto alla somministrazione a digiuno.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione del vardenafil allo stato stazionario è pari a 208 l, ad indicare che il farmaco si distribuisce nei tessuti. Il vardenafil ed il suo principale metabolita in circolo (M1) sono entrambi altamente legati alle proteine plasmatiche (circa il 95% per vardenafil o M1). Sia per il vardenafil che per M1, il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni totali del farmaco. Sulla base delle misurazioni effettuate in volontari sani 90 minuti dopo la somministrazione di vardenafil, nel liquido seminale dei pazienti potrà comparire al massimo lo 0,00012% della dose somministrata.

Metabolismo

Il vardenafil viene metabolizzato principalmente dagli enzimi epatici attraverso il citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con qualche contributo delle isoforme CYP3A5 e CYP2C.

Il principale metabolita in circolo nell'uomo (M1) deriva dalla de-etilazione del vardenafil e viene ulteriormente metabolizzato, con un'emivita di eliminazione di circa 4 ore. Nel circolo sistemico, M1 è in parte presente sotto forma di glucuronide. Il metabolita M1 ha un profilo di selettività per le fosfodiesterasi simile a quello del vardenafil ed una potenza *in vitro* per la fosfodiesterasi di tipo 5 pari a circa il 28% di quella del farmaco immodificato, contribuendo all'efficacia per il 7% circa.

Eliminazione

La clearance corporea totale del vardenafil è di 56 l/h con un'emivita terminale di circa 4-5 ore. Dopo somministrazione orale, il vardenafil viene eliminato sotto forma di metaboliti principalmente nelle feci (circa il 91-95% della dose somministrata) ed in misura minore nelle urine (circa il 2-6% della dose somministrata).

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

Anziani

La clearance epatica del vardenafil nei volontari sani anziani (65 anni ed oltre) è risultata ridotta rispetto a quella dei volontari sani più giovani (18 - 45 anni). In media, nei maschi anziani, la AUC del vardenafil è risultata del 52% e la C_{max} del 34% superiore rispetto a quella rilevata nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza renale

Nei volontari con compromissione renale di grado da lieve a moderato (clearance della creatinina 30 - 80 ml/min), la farmacocinetica del vardenafil è risultata simile a quella di un gruppo di controllo con funzionalità renale normale. In pazienti con grave compromissione renale (clearance della

creatinina < 30 ml/min) l'AUC media è risultata aumentata del 21% e la C_{max} media diminuita del 23% in confronto ai volontari senza compromissione renale. Non si è osservata una correlazione statisticamente significativa fra la clearance della creatinina e l'esposizione al vardenafil (AUC e C_{max}) (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica del vardenafil nei pazienti per i quali è indicata la dialisi non è stata studiata (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A e B), è stata riscontrata una riduzione della clearance del vardenafil proporzionale al grado di compromissione epatica. Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A), si è osservato un aumento della AUC e della C_{max} del vardenafil del 17% e del 22% rispetto a quelle dei volontari sani di controllo. Nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B), si è osservato un aumento della AUC e della C_{max} del vardenafil rispettivamente del 160% e del 133% rispetto ai corrispondenti valori dei volontari sani di controllo (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica del vardenafil nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (Child-Pugh C) non è stata studiata (vedere paragrafo 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresa:

crospovidone
magnesio stearato
cellulosa microcristallina
silice colloidale anidra

Film di rivestimento:

macrogol 400
ipromellosa
titanio diossido (E171)
ferro ossido giallo (E172)
ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PP/Alluminio in astucci da 2, 4, 8 e 12 compresse.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/248/001-004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 marzo 2003

Data dell'ultimo rinnovo: 6 marzo 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levitra 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di vardenafil (come cloridrato triidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rotonde di colore arancio, marcate con la croce BAYER da un lato e "10" dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile negli uomini adulti. La disfunzione erettile consiste nell'incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione idonea per un'attività sessuale soddisfacente.

E' necessaria la stimolazione sessuale affinché Levitra possa essere efficace.

Non è indicato l'uso di Levitra nelle donne.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso negli uomini adulti

La dose raccomandata è 10 mg al bisogno, da assumere da 25 a 60 minuti prima dell'attività sessuale. In base all'efficacia ed alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 20 mg oppure ridotta a 5 mg. La dose massima raccomandata è di 20 mg. Il prodotto non deve essere somministrato più di una volta al giorno. Levitra può essere assunto indipendentemente dai pasti. Se viene assunto con un pasto ricco di grassi, l'effetto può manifestarsi con ritardo (vedere paragrafo 5.2).

Uso negli uomini anziani

Poiché nei pazienti anziani la clearance del vardenafil è ridotta (vedere paragrafo 5.2), è opportuno iniziare con una dose di 5 mg. In base all'efficacia ed alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 10 mg e 20 mg.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Levitra non è indicato nei soggetti di età inferiore ai 18 anni.
Non ci sono indicazioni relative all'uso di Levitra nei bambini.

Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve e moderata (Child-Pugh A-B) si deve prendere in considerazione una dose iniziale di 5 mg. In base alla tollerabilità e all'efficacia, la dose può successivamente essere aumentata. La dose massima raccomandata in pazienti con moderata compromissione della funzionalità epatica (Child-Pugh B) è 10 mg (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità renale

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata.

Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), si deve prendere in considerazione una dose iniziale di 5 mg. In base alla tollerabilità e all'efficacia, la dose può essere aumentata a 10 mg e successivamente a 20 mg.

Uso nei pazienti in trattamento con altri medicinali

Nell'impiego in associazione con inibitori del CYP 3A4 come l'eritromicina o la claritromicina, la dose di vardenafil non deve superare i 5 mg (vedere paragrafo 4.5).

Per uso orale

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

La somministrazione concomitante di vardenafil con i nitrati o con le fonti di ossido di azoto (come il nitrito di amile) in qualsiasi forma è controindicata (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Levitra è controindicato nei pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa di una neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

I prodotti indicati per il trattamento della disfunzione erettile non devono essere utilizzati nei soggetti per i quali l'attività sessuale è sconsigliata (ad es. pazienti con gravi disturbi cardiovascolari, come angina instabile o grave insufficienza cardiaca [classe III o IV secondo la New York Heart Association]).

La sicurezza del vardenafil non è stata studiata nei pazienti che presentano le seguenti patologie e il suo utilizzo è quindi controindicato fino a quando non si renderanno disponibili ulteriori informazioni:

- grave compromissione epatica (Child-Pugh C),
- insufficienza renale terminale che richieda la dialisi,
- ipotensione (pressione arteriosa <90/50 mmHg),
- storia recente di ictus o infarto del miocardio (negli ultimi 6 mesi),
- angina instabile e disturbi ereditari degenerativi accertati della retina, come la retinite pigmentosa.

L'uso concomitante di vardenafil e i potenti inibitori del CYP 3A4 ketoconazolo e itraconazolo (forme orali) è controindicato in pazienti di età superiore a 75 anni.

L'uso concomitante di vardenafil e inibitori dell'HIV proteasi come ritonavir e indinavir è controindicato, in quanto questi sono inibitori molto potenti del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di considerare un trattamento farmacologico, devono essere eseguiti un'anamnesi ed un esame obiettivo, per diagnosticare la disfunzione erettile e stabilirne le potenziali cause.

Prima di avviare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici dovranno valutare le condizioni cardiovascolari dei loro pazienti, poiché esiste un certo rischio cardiaco associato all'attività sessuale (vedere paragrafo 4.3). Il vardenafil ha proprietà vasodilatatorie che provocano lieve e transitoria diminuzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 5.1). Pazienti con ostruzione dell'eiezione ventricolare sinistra, per esempio stenosi aortica e stenosi subaortica

ipertrofica idiopatica, possono risultare sensibili all'azione dei vasodilatatori, inclusi gli inibitori della fosfodiesterasi Tipo 5.

I prodotti indicati per il trattamento della disfunzione erettile devono essere impiegati con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (ad es. angolazione, fibrosi dei corpi cavernosi o malattia di Peyronie), o nei pazienti che presentano patologie che possano predisporre al priapismo (ad es. anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

La sicurezza e l'efficacia dell'associazione del vardenafil con altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. L'uso di queste associazioni è pertanto sconsigliato.

L'uso concomitante di alfa-bloccanti e vardenafil può portare a ipotensione sintomatica in alcuni pazienti, in quanto entrambi i medicinali sono vasodilatatori. Il trattamento concomitante con vardenafil dovrebbe essere iniziato solo quando il paziente sia stabilizzato nella terapia con alfa-bloccante, partendo dalla dose iniziale più bassa consigliata di 5 mg. Il vardenafil può essere somministrato in qualsiasi momento con la tamsulosina, mentre con altri alfa-bloccanti è opportuno prendere in considerazione un intervallo temporale fra le somministrazioni, quando il vardenafil viene prescritto in associazione (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti che già assumono vardenafil ad una dose ottimale, l'alfa-bloccante dovrebbe essere iniziato alla dose più bassa. Un aumento graduale nella dose di alfa-bloccante può essere associato ad un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa nei pazienti che assumono vardenafil.

L'uso concomitante di vardenafil con potenti inibitori del CYP 3A4 quali itraconazolo e ketoconazolo (forme orali) deve essere evitato, dato che una combinazione di questi medicinali porta a concentrazioni plasmatiche di vardenafil molto elevate (vedere paragrafi 4.5 e 4.3).

Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di vardenafil in caso di somministrazione contemporanea di inibitori moderati del CYP 3A4 come l'eritromicina e la claritromicina (vedere paragrafi 4.5 e 4.2).

E' probabile che la concomitante assunzione di succo di pompelmo aumenti le concentrazioni plasmatiche di vardenafil. Questa associazione deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

Dosi orali singole di 10 mg e 80 mg di vardenafil hanno dimostrato di prolungare l'intervallo QTc in media rispettivamente di 8 msec e 10 msec. Dosi singole di 10 mg di vardenafil, somministrate assieme a 400 mg di gatifloxacina, un farmaco con effetti simili sull'intervallo QT, hanno mostrato un effetto additivo sul QTc di 4 msec, rispetto all'effetto di ciascuno dei due farmaci assunti singolarmente. L'impatto clinico di questi cambiamenti del QT non è noto (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di queste osservazioni è sconosciuta e non può essere generalizzata a tutti i pazienti ed in tutte le circostanze, dato che questo dipende da fattori di rischio individuali e dalla suscettibilità che può essere presente ad un dato momento ed in ogni determinato paziente. E' consigliabile evitare la somministrazione di medicinali che possono prolungare l'intervallo QTc, incluso il vardenafil, in pazienti con rilevanti fattori di rischio, per esempio ipokaliemia; prolungamento congenito del tratto QT; concomitante somministrazione di medicinali antiaritmici di classe 1^a (es: chinidina, procainamide) o classe III (es: amiodarone, sotalolo).

Disturbi della vista e casi di neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica sono stati segnalati in associazione all'uso di vardenafil e di altri inibitori della PDE5. Il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, deve interrompere l'assunzione di Levitra e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

Gli studi *in vitro* con piastrine umane indicano che il vardenafil non ha, di per sé, un effetto antiaggregante, ma ad alte concentrazioni (sovra-terapeutiche) potenzia l'effetto antiaggregante della fonte di ossido di azoto nitroprussiato di sodio. Nell'uomo, il vardenafil, da solo o in associazione con acido acetilsalicilico, non ha avuto alcun effetto sul tempo di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5). Non sono disponibili informazioni relative alla sicurezza della somministrazione di vardenafil nei

pazienti con disturbi emorragici o con ulcera peptica attiva. Il vardenafil dev'essere pertanto somministrato a questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sul vardenafil

Studi in vitro:

Il vardenafil viene metabolizzato principalmente dagli enzimi epatici attraverso il citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con qualche contributo delle isoforme CYP3A5 e CYP2C. Pertanto, gli inibitori di questi isoenzimi possono ridurre la clearance del vardenafil.

Studi in vivo:

La somministrazione di indinavir (800 mg 3 volte al giorno), inibitore delle proteasi dell'HIV e potente inibitore del CYP3A4, insieme con vardenafil (10 mg), ha dato luogo ad un incremento di 16 volte della AUC e di 7 volte della C_{max} del vardenafil. A distanza di 24 ore, i livelli plasmatici di vardenafil erano scesi a circa il 4% del livello plasmatico massimo (C_{max}).

La somministrazione contemporanea di vardenafil con ritonavir (600 mg 2 volte al giorno), ha dato luogo ad un incremento di 13 volte della C_{max} e ad un incremento di 49 volte della AUC₀₋₂₄ del vardenafil quando somministrato in concomitanza con 5 mg di vardenafil. L'interazione è una conseguenza del blocco del metabolismo epatico di Levitra da parte del ritonavir, inibitore molto potente del CYP3A4 che inibisce anche il CYP2C9. Il ritonavir prolunga significativamente l'emivita di Levitra fino a 25,7 ore (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione di ketoconazolo (200 mg), potente inibitore del CYP3A4, insieme con vardenafil (5 mg), ha dato luogo ad un incremento di 10 volte della AUC e di 4 volte della C_{max} del vardenafil (vedere paragrafo 4.4).

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione, si deve ritenere che l'uso di altri potenti inibitori del CYP3A4 (come l'itraconazolo) dia luogo a livelli plasmatici di vardenafil paragonabili a quelli prodotti dal ketoconazolo. L'uso concomitante di vardenafil con potenti inibitori del CYP 3A4 quali itraconazolo e ketoconazolo (uso orale) deve essere evitato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). L'uso concomitante di vardenafil con itraconazolo o ketoconazolo è controindicato in pazienti di età superiore a 75 anni (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione di eritromicina (500 mg 3 volte al giorno), un inibitore del CYP3A4, insieme con vardenafil (5 mg), ha dato luogo ad un incremento di 4 volte della AUC e di 3 volte della C_{max} del vardenafil. Sebbene non sia stato condotto uno specifico studio di interazione, si deve ritenere che la somministrazione concomitante di claritromicina dia luogo a effetti simili sulla AUC e sulla C_{max} del vardenafil. Quando il vardenafil viene usato in combinazione con un inibitore moderato del CYP 3A4 come l'eritromicina o la claritromicina, può essere necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La cimetidina (400 mg 2 volte al giorno), un inibitore aspecifico del citocromo P450, somministrata insieme con vardenafil (20 mg) a volontari sani, non ha avuto effetto sulla AUC e sulla C_{max} del vardenafil.

Il succo di pompelmo, essendo un debole inibitore del metabolismo del CYP 3A4 intestinale, può portare ad un modesto incremento dei livelli plasmatici di vardenafil (vedere paragrafo 4.4).

La farmacocinetica del vardenafil (20 mg) non è stata influenzata dalla somministrazione concomitante con l'H2-antagonista ranitidina (150 mg 2 volte al giorno), con la digossina, il warfarin, la glibenclamide, l'alcol (media dei livelli ematici massimi di alcol di 73 mg/dl) o singole dosi di antiacido (magnesio idrossido/alluminio idrossido).

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione con tutti i prodotti medicinali, l'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica del vardenafil in seguito alla somministrazione concomitante con i seguenti medicinali: acido acetilsalicilico,

ACE-inibitori, beta-bloccanti, deboli inibitori del CYP 3A4, diuretici e medicinali per il trattamento del diabete (sulfoniluree e metformina).

Effetti del vardenafil su altri medicinali

Non sono disponibili dati sull'interazione tra vardenafil ed inibitori aspecifici delle fosfodiesterasi, come la teofillina o il dipiridamolo.

Studi in vivo:

In uno studio condotto su 18 volontari sani maschi, non si è osservato potenziamento dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa della nitroglicerina sublinguale (0,4 mg), in seguito alla somministrazione di vardenafil (10 mg) a diversi intervalli di tempo (da 1 a 24 ore) prima della dose di nitroglicerina. Il vardenafil 20 mg ha potenziato l'effetto di riduzione della pressione arteriosa della nitroglicerina sublinguale (0,4 mg), assunta 1 e 4 ore dopo la somministrazione di vardenafil a pazienti sani di mezza età. Non è stato osservato nessun effetto sulla pressione sanguigna quando la nitroglicerina è stata assunta 24 ore dopo la somministrazione di una singola dose da 20 mg di vardenafil. Tuttavia, non essendo disponibili informazioni riguardo ad un possibile potenziamento da parte del vardenafil degli effetti ipotensivi dei nitrati nei pazienti, l'uso concomitante con questa classe di farmaci è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Nicorandil è un ibrido che ha effetto come nitrato e come farmaco che attiva i canali di potassio. In qualità di nitrato può causare gravi interazioni quando somministrato insieme al vardenafil.

Dato che la monoterapia con alfa-bloccanti può provocare marcata riduzione della pressione arteriosa, specialmente ipotensione posturale e sincope, sono stati condotti studi di interazione tra alfa-bloccanti e vardenafil. In due studi d'interazione in volontari sani normotesi, dopo titolazione forzata ad alti dosaggi degli alfa-bloccanti tamsulosina o terazosina, è stata segnalata ipotensione (in alcuni casi sintomatica) in un numero significativo di soggetti dopo somministrazione concomitante di vardenafil. Tra i soggetti trattati con terazosina, il riscontro di ipotensione era più frequente quando il vardenafil e la terazosina venivano somministrati contemporaneamente rispetto a quando la somministrazione era separata da un intervallo di 6 ore.

Sulla base dei risultati di studi d'interazione condotti con vardenafil in pazienti con ipertrofia prostatica benigna (BPH), in terapia stabile con tamsulosina o terazosina, si è osservato che:

- Quando il vardenafil è stato somministrato a dosi di 5, 10 o 20 mg in aggiunta ad una terapia stabile con tamsulosina, non si è avuta riduzione sintomatica della pressione arteriosa, sebbene in 3/21 soggetti trattati con tamsulosina siano stati riscontrati valori pressori sistolici in ortostatismo transitoriamente inferiori a 85 mmHg.
- Quando il vardenafil, alla dose di 5 mg, è stato somministrato contemporaneamente a terazosina 5 o 10 mg, un paziente su 21 ha manifestato ipotensione posturale sintomatica. Non si è osservata ipotensione quando la somministrazione di vardenafil 5 mg e terazosina era separata da un intervallo di 6 ore.

Pertanto, il trattamento concomitante con vardenafil dovrebbe essere iniziato solo quando il paziente sia in terapia stabile con alfa-bloccante, partendo dalla dose iniziale più bassa consigliata di 5 mg. Levitra può essere somministrato in qualsiasi momento con la tamsulosina, mentre con altri alfa-bloccanti è opportuno prendere in considerazione un intervallo temporale fra le somministrazioni, quando il vardenafil viene prescritto in associazione (vedere paragrafo 4.4).

Non sono state evidenziate interazioni significative quando il warfarin (25 mg), che è metabolizzato dal CYP2C9, o la digossina (0,375 mg) sono stati somministrati insieme con il vardenafil (20 mg). La biodisponibilità relativa della glibenclamide (3,5 mg) non è stata influenzata dalla somministrazione concomitante di vardenafil (20 mg). In uno studio specifico, in cui il vardenafil (20 mg) è stato somministrato insieme con nifedipina a lento rilascio (30 mg o 60 mg) in pazienti ipertesi, si è osservata una ulteriore riduzione della pressione sistolica in posizione supina di 6 mmHg e della pressione diastolica in posizione supina di 5 mmHg, accompagnata da un aumento della frequenza cardiaca di 4 bpm.

In seguito all'assunzione di vardenafil (20 mg) insieme con alcol (media dei livelli ematici massimi di alcol di 73 mg/dl), il vardenafil non ha potenziato gli effetti dell'alcol sulla pressione arteriosa e sulla frequenza cardiaca e la farmacocinetica del vardenafil non è stata modificata.

Il vardenafil (10 mg) non ha potenziato l'incremento del tempo di emorragia causato dall'acido acetilsalicilico (2 x 81 mg).

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non è indicato l'uso di Levitra nelle donne.

Non sono disponibili studi con vardenafil nelle donne in gravidanza.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Poiché nel corso degli studi clinici con vardenafil sono stati segnalati episodi di senso di vertigine e di visione alterata, prima di guidare o di usare macchinari i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono a Levitra.

4.8 Effetti indesiderati

Oltre 9500 pazienti hanno ricevuto Levitra nel corso degli studi clinici. Le reazioni avverse sono state generalmente passeggera e di intensità lieve o moderata. Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono cefalea e arrossamento, che si sono manifestate nel 10% o più dei pazienti.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Sono state segnalate le seguenti reazioni avverse:

Classificazione per sistemi e organi	Molto Comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 e < 1/10)	Non Comune (≥ 1/1000 e < 1/100)*	Raro (≥ 1/10.000 e < 1/1000)*	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità	
Disturbi psichiatrici				Ansia	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Senso di instabilità	Sonnolenza	Sincope Convulsione Amnesia globale transitoria	

Classificazione per sistemi e organi	Molto Comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 e < 1/10)	Non Comune (≥ 1/1000 e < 1/100)*	Raro (≥ 1/10.000 e < 1/1000)*	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie dell'occhio e alterazioni dei parametri correlati			Aumento della lacrimazione Disturbo visivo (compresa aumentata percezione luminosa) Disturbi della percezione cromatica Congiuntivite Visione offuscata	Aumento della pressione intraoculare	Neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica Disturbi della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto					Sordità improvvisa**
Patologie cardiache e alterazioni dei parametri correlati			Tachicardia Palpitazioni	Angina pectoris Ischemia miocardica	Infarto miocardico
Patologie vascolari e alterazioni dei parametri correlati	Arrossamento		Ipertensione Ipotensione Ipotensione ortostatica		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Congestione nasale	Dispnea epistassi	Edema laringeo	
Patologie gastrointestinali e alterazioni dei parametri correlati		Dispepsia Nausea	Alterazione degli indici di funzionalità epatica Incremento delle gamma-GT		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Reazione di fotosensibilità Edema del volto Eruzione cutanea		

Classificazione per sistemi e organi	Molto Comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 e < 1/10)	Non Comune (≥ 1/1000 e < 1/100)*	Raro (≥ 1/10.000 e < 1/1000)*	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo e alterazioni dei parametri correlati			Aumento della creatin-fosfochinasi ematica Mialgia Mal di schiena	Rigidità muscolare	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Priapismo Disturbi dell'erezione (erezioni prolungate o dolorose)	

*Fra le reazioni avverse segnalate in meno dell'1% dei pazienti, vengono riportate solo quelle che meritano particolare attenzione per la loro possibile associazione con gravi condizioni patologiche, o che rivestono comunque rilevanza clinica.

** Nella fase postmarketing e negli studi clinici, con l'uso degli inibitori della PDE5, compreso il vardenafil, è stata segnalata, in un piccolo numero di casi, un'improvvisa diminuzione o perdita dell'udito.

Segnalazioni durante la fase di commercializzazione di un'altra specialità medicinale della stessa classe: Disturbi vascolari: In associazione temporale con l'uso di un altro farmaco di questa classe, durante la fase di commercializzazione del prodotto, sono stati segnalati gravi eventi cardiovascolari, fra cui emorragia cerebrovascolare, morte cardiaca improvvisa, attacco ischemico transitorio, angina instabile ed aritmia ventricolare.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi condotti sui volontari con dosi singole fino a 80 mg al giorno, il farmaco è stato tollerato senza che comparissero reazioni avverse importanti.

Quando il vardenafil è stato somministrato a dosi superiori e con maggior frequenza rispetto al regime posologico raccomandato (40 mg 2 volte al giorno), sono stati segnalati casi di dolore lombare intenso, peraltro non associato a tossicità muscolare o neurologica.

In caso di sovradosaggio, dovranno essere adottate le necessarie misure di supporto. La dialisi renale non accelera la clearance, poiché il vardenafil è altamente legato alle proteine plasmatiche e non viene eliminato in misura significativa nelle urine.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: medicinale impiegato nella disfunzione erettile, codice ATC: G04B E09

Il vardenafil è una terapia orale per migliorare la funzione erettile nei pazienti con disfunzione erettile. In condizioni normali, ovvero in presenza di una stimolazione sessuale, esso ripristina la funzione erettile compromessa grazie ad un aumento del flusso sanguigno al pene.

L'erezione del pene è un processo emodinamico. Durante la stimolazione sessuale, viene rilasciato ossido di azoto. Quest'ultimo attiva l'enzima guanil-ciclastasi, che provoca un aumento dei livelli di guanosin monofosfato ciclico (cGMP) nei corpi cavernosi. Questo, a sua volta, produce il rilassamento della muscolatura liscia, consentendo un maggiore afflusso di sangue al pene. I livelli di cGMP sono regolati dalla velocità di sintesi, attraverso la guanil-ciclastasi, e dalla velocità di degradazione, attraverso le fosfodiesterasi (PDE) che idrolizzano il cGMP.

Il vardenafil è un inibitore potente e selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 cGMP-specifica (PDE5), la PDE predominante nei corpi cavernosi dell'uomo. Il vardenafil, tramite l'inibizione della PDE5, potenzia notevolmente l'effetto dell'ossido di azoto endogeno nei corpi cavernosi. Quando l'ossido di azoto viene rilasciato in risposta alla stimolazione sessuale, l'inibizione della PDE5 da parte del vardenafil provoca un aumento dei livelli di cGMP nei corpi cavernosi. E' necessaria pertanto la stimolazione sessuale affinché il vardenafil possa produrre i suoi benefici effetti terapeutici.

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che il vardenafil è più potente sulla PDE5 di quanto non sia sulle altre fosfodiesterasi note (>15 volte rispetto alla PDE6, >130 volte rispetto alla PDE1, >300 volte rispetto alla PDE11 e >1000 volte rispetto alle PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 e PDE10).

In uno studio condotto con pletismografia peniena (RigiScan), già 15 minuti dopo la somministrazione di una dose di 20 mg di vardenafil si sono registrate, in alcuni soggetti, erezioni sufficienti per la penetrazione (rigidità del 60%). La risposta globale di questi soggetti al vardenafil è diventata statisticamente significativa rispetto al placebo 25 minuti dopo la somministrazione.

Vardenafil provoca una diminuzione lieve e transitoria della pressione sanguigna che, nella maggioranza dei casi, non si traduce in sintomi clinici. La media del decremento massimo della pressione arteriosa sistolica in posizione supina, in seguito a dosaggi di 20 e 40 mg di vardenafil, è stata pari a - 6,9 mmHg per 20 mg e - 4,3 mmHg per 40 mg di vardenafil, in confronto con il placebo. Questi effetti sono coerenti con l'effetto vasodilatatorio degli inibitori della PDE5 e sono probabilmente dovuti all'aumento dei livelli di cGMP nella cellule muscolari lisce. Dosi orali singole e multiple di vardenafil fino a 40 mg non hanno prodotto effetti clinicamente rilevanti sugli ECG di volontari sani.

Uno studio randomizzato, in crossover, in doppio cieco e in singola dose, eseguito con 59 volontari sani ha confrontato gli effetti sul tratto QT di vardenafil (10 mg - 80 mg), sildenafil (50 mg e 400 mg) e placebo. La moxifloxacina (400 mg) è stata inclusa come controllo attivo interno. Gli effetti sul tratto QT sono stati misurati un'ora dopo la somministrazione (t_{max} medio per vardenafil). L'obiettivo primario di questo studio è stato escludere un effetto superiore a 10 msec (per dimostrare, quindi, la mancanza di effetto) di una singola dose orale di 80 mg di vardenafil sul tratto QT in confronto a placebo, misurato in base alla variazione nella formula di correzione di Fridericia ($QTcF = QT/RR^{1/3}$) dal basale rispetto ad una ora dopo la somministrazione. Il vardenafil ha dimostrato un aumento del QTc (Fridericia) di 8 msec (90% CI: 6-9) e 10 msec (90% CI: 8-11) alle dosi di 10 e 80 mg in confronto a placebo e un aumento nel QTc di 4 msec (90% CI: 3-6) e 6 msec (90% CI: 4-7) alla dose di 10 mg e 80 mg in confronto a placebo, un'ora dopo la somministrazione della dose. Al t_{max} solo la media nel QTcF di vardenafil 80 mg risultava al di fuori dei limiti stabiliti nello studio (media 10 msec, 90% CI: 8-11). Nessun valore al di fuori dei limiti è stato riscontrato usando la formula di correzione individuale.

In un altro studio postmarketing in 44 volontari sani, dosi singole di 10 mg di vardenafil o 50 mg di sildenafil sono state somministrate assieme a 400 mg di gatifloxacina, un farmaco con effetti simili sull'intervallo QT. Sia il vardenafil sia il sildenafil hanno provocato un incremento dell'effetto sul QTc Fridericia di 4 msec (vardenafil) e 5 msec (sildenafil), rispetto all'effetto di ciascun farmaco assunto singolarmente. Il reale impatto clinico di questi cambiamenti è sconosciuto.

Ulteriori informazioni sugli studi clinici

Negli studi clinici, il vardenafil è stato somministrato ad oltre 3750 pazienti con disfunzione erettile (DE), di età compresa fra i 18 e gli 89 anni, molti dei quali presentavano molteplici patologie

associate. Oltre 1630 pazienti sono stati trattati con Levitra per un periodo di almeno sei mesi. Di questi, oltre 730 sono stati trattati per un anno o più. Erano rappresentati i seguenti gruppi di pazienti: anziani (22%), ipertesi (35%), diabete mellito (29%), cardiopatia ischemica ed altre patologie cardiovascolari (7%), pneumopatia cronica (5%), iperlipidemia (22%), depressione (5%), prostatectomia radicale (9%). I seguenti gruppi non erano ben rappresentati negli studi clinici: anziani (> 75 anni, 2,4%) e pazienti con determinate condizioni cardiovascolari (vedere paragrafo 4.3). Non sono stati eseguiti studi clinici in pazienti con patologie del SNC (eccetto la lesione midollare), pazienti con grave compromissione della funzionalità renale o epatica, chirurgia pelvica (eccetto la prostatectomia con risparmio bilaterale dei fasci nervosi), trauma, radioterapia, diminuito desiderio sessuale o anomalie anatomiche del pene.

Negli studi pilota, il trattamento con vardenafil ha dato luogo ad un miglioramento della funzione erettile in confronto al placebo. Nel piccolo numero di pazienti che ha avuto un rapporto fino a quattro-cinque ore dopo la somministrazione, la percentuale di successo per la penetrazione ed il mantenimento dell'erezione è stata coerentemente superiore rispetto al placebo.

Negli studi a dosaggio fisso, in una popolazione allargata di pazienti con DE, il 68% (5 mg), 76% (10 mg) e 80% (20 mg) dei pazienti ha ottenuto una penetrazione soddisfacente (SEP2) in confronto al 49% del placebo durante i 3 mesi dello studio. La capacità di mantenere l'erezione (SEP 3) in questa popolazione allargata è stata ottenuta nel 53% (5 mg), 63% (10 mg) e 65% (20 mg) in confronto al 29% del placebo.

Dai dati assemblati dei principali studi di efficacia, la proporzione di pazienti che ha avuto una penetrazione soddisfacente in seguito alla somministrazione di vardenafil è stata la seguente: disfunzione erettile psicogena (77-87%), disfunzione erettile mista (69-83%) disfunzione erettile organica (64-75%), anziani (52-75%), patologia cardiaca ischemica (70-73%), iperlipidemia (62-73%), pneumopatia cronica (74-78%), depressione (59-69%), e pazienti trattati in concomitanza con antiipertensivi (62-73%).

In uno studio clinico in pazienti con diabete mellito, il vardenafil ha migliorato significativamente rispetto al placebo il grado della funzionalità erettile, la capacità di ottenere e mantenere un'erezione di durata sufficiente al completamento di un rapporto sessuale soddisfacente e la rigidità peniena. Per i pazienti che hanno completato tre mesi di trattamento, la percentuale di risposta alla capacità di ottenere e mantenere l'erezione è stata del 61% e 49% con 10 mg e del 64% e 54% con 20 mg di vardenafil, rispetto al 36% e 23% riportato con il placebo.

In uno studio clinico in pazienti prostatectomizzati, il vardenafil, a dosi di 10 mg e 20 mg, ha migliorato significativamente rispetto al placebo il grado della funzionalità erettile, la capacità di ottenere e mantenere un'erezione di durata sufficiente al completamento di un rapporto sessuale soddisfacente e la rigidità peniena. Per i pazienti che hanno completato tre mesi di trattamento, la percentuale di risposta alla capacità di ottenere e mantenere l'erezione è stata del 47% e 37% con 10 mg e del 48% e 34% con 20 mg di vardenafil, rispetto al 22 % e 10% riportato con il placebo.

In uno studio clinico a dosaggio flessibile in pazienti con lesione midollare, il vardenafil ha migliorato significativamente rispetto al placebo il grado della funzionalità erettile, la capacità di ottenere e mantenere un'erezione di durata sufficiente al completamento di un soddisfacente rapporto sessuale e la rigidità peniena. Il numero di pazienti tornati ad un punteggio IIEF normale (≥ 26) è stato pari al 53% per il vardenafil rispetto al 9% per il placebo. Per i pazienti che hanno completato tre mesi di trattamento, la percentuale di risposta alla capacità di ottenere e mantenere l'erezione è stata del 76% e 59% con vardenafil rispetto al 41% e 22% con il placebo, dato significativo da un punto di vista sia clinico che statistico ($p < 0,001$).

L'efficacia e la tollerabilità del vardenafil sono state mantenute negli studi a lungo termine.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il vardenafil viene assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche massime già riscontrabili, in alcuni soggetti, dopo 15 minuti dalla somministrazione orale. Nel 90% dei casi, tuttavia, le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 30-120 minuti (mediana 60 minuti) dalla somministrazione orale a digiuno. La biodisponibilità media assoluta è del 15%. Dopo somministrazione orale di vardenafil, nell'intervallo posologico raccomandato (5 – 20 mg), la AUC e la C_{max} aumentano in modo pressoché proporzionale alla dose.

Quando il vardenafil viene assunto con un pasto ricco di grassi (contenuto in grassi 57%) la velocità di assorbimento si riduce, con un incremento del t_{max} mediano di 1 ora e una riduzione media della C_{max} del 20 %, senza modificazioni della AUC. Dopo un pasto contenente il 30% di grassi, la velocità e l'entità dell'assorbimento del vardenafil (t_{max} , C_{max} e AUC) sono immutate rispetto alla somministrazione a digiuno.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione del vardenafil allo stato stazionario è pari a 208 l, ad indicare che il farmaco si distribuisce nei tessuti. Il vardenafil ed il suo principale metabolita in circolo (M1) sono entrambi altamente legati alle proteine plasmatiche (circa il 95% per vardenafil o M1). Sia per il vardenafil che per M1, il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni totali del farmaco. Sulla base delle misurazioni effettuate in volontari sani 90 minuti dopo la somministrazione di vardenafil, nel liquido seminale dei pazienti potrà comparire al massimo lo 0,00012% della dose somministrata.

Metabolismo

Il vardenafil viene metabolizzato principalmente dagli enzimi epatici attraverso il citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con qualche contributo delle isoforme CYP3A5 e CYP2C.

Il principale metabolita in circolo nell'uomo (M1) deriva dalla de-etilazione del vardenafil e viene ulteriormente metabolizzato, con un'emivita di eliminazione di circa 4 ore. Nel circolo sistemico, M1 è in parte presente sotto forma di glucuronide. Il metabolita M1 ha un profilo di selettività per le fosfodiesterasi simile a quello del vardenafil ed una potenza *in vitro* per la fosfodiesterasi di tipo 5 pari a circa il 28% di quella del farmaco immodificato, contribuendo all'efficacia per il 7% circa.

Eliminazione

La clearance corporea totale del vardenafil è di 56 l/h con un'emivita terminale di circa 4-5 ore. Dopo somministrazione orale, il vardenafil viene eliminato sotto forma di metaboliti principalmente nelle feci (circa il 91-95% della dose somministrata) ed in misura minore nelle urine (circa il 2-6% della dose somministrata).

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

Anziani

La clearance epatica del vardenafil nei volontari sani anziani (65 anni ed oltre) è risultata ridotta rispetto a quella dei volontari sani più giovani (18 - 45 anni). In media, nei maschi anziani, la AUC del vardenafil è risultata del 52% e la C_{max} del 34% superiore rispetto a quella rilevata nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza renale

Nei volontari con compromissione renale di grado da lieve a moderato (clearance della creatinina 30 - 80 ml/min), la farmacocinetica del vardenafil è risultata simile a quella di un gruppo di controllo con funzionalità renale normale. In pazienti con grave compromissione renale (clearance della

creatinina < 30 ml/min) l'AUC media è risultata aumentata del 21% e la C_{max} media diminuita del 23% in confronto ai volontari senza compromissione renale. Non si è osservata una correlazione statisticamente significativa fra la clearance della creatinina e l'esposizione al vardenafil (AUC e C_{max}) (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica del vardenafil nei pazienti per i quali è indicata la dialisi non è stata studiata (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A e B), è stata riscontrata una riduzione della clearance del vardenafil proporzionale al grado di compromissione epatica. Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A), si è osservato un aumento della AUC e della C_{max} del vardenafil del 17% e del 22% rispetto a quelle dei volontari sani di controllo. Nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B), si è osservato un aumento della AUC e della C_{max} del vardenafil rispettivamente del 160% e del 133% rispetto ai corrispondenti valori dei volontari sani di controllo (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica del vardenafil nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (Child-Pugh C) non è stata studiata (vedere paragrafo 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresa:

crospovidone
magnesio stearato
cellulosa microcristallina
silice colloidale anidra

Film di rivestimento:

macrogol 400
ipromellosa
titanio diossido (E171)
ferro ossido giallo (E172)
ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PP/Alluminio in astucci da 2, 4, 8 e 12 compresse.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/248/005-008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 marzo 2003

Data dell'ultimo rinnovo: 6 marzo 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levitra 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 20 mg di vardenafil (come cloridrato triidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rotonde di colore arancio, marcate con la croce BAYER da un lato e "20" dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile negli uomini adulti. La disfunzione erettile consiste nell'incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione idonea per un'attività sessuale soddisfacente.

E' necessaria la stimolazione sessuale affinché Levitra possa essere efficace.

Non è indicato l'uso di Levitra nelle donne.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso negli uomini adulti

La dose raccomandata è 10 mg al bisogno, da assumere da 25 a 60 minuti prima dell'attività sessuale. In base all'efficacia ed alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 20 mg oppure ridotta a 5 mg. La dose massima raccomandata è di 20 mg. Il prodotto non deve essere somministrato più di una volta al giorno. Levitra può essere assunto indipendentemente dai pasti. Se viene assunto con un pasto ricco di grassi, l'effetto può manifestarsi con ritardo (vedere paragrafo 5.2).

Uso negli uomini anziani

Poiché nei pazienti anziani la clearance del vardenafil è ridotta (vedere paragrafo 5.2), è opportuno iniziare con una dose di 5 mg. In base all'efficacia ed alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 10 mg e 20 mg.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Levitra non è indicato nei soggetti di età inferiore ai 18 anni.
Non ci sono indicazioni relative all'uso di Levitra nei bambini.

Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve e moderata (Child-Pugh A-B) si deve prendere in considerazione una dose iniziale di 5 mg. In base alla tollerabilità e all'efficacia, la dose può successivamente essere aumentata. La dose massima raccomandata in pazienti con moderata compromissione della funzionalità epatica (Child-Pugh B) è 10 mg (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità renale

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata.

Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), si deve prendere in considerazione una dose iniziale di 5 mg. In base alla tollerabilità e all'efficacia, la dose può essere aumentata a 10 mg e successivamente a 20 mg.

Uso nei pazienti in trattamento con altri medicinali

Nell'impiego in associazione con inibitori del CYP 3A4 come l'eritromicina o la claritromicina, la dose di vardenafil non deve superare i 5 mg (vedere paragrafo 4.5).

Per uso orale

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

La somministrazione concomitante di vardenafil con i nitrati o con le fonti di ossido di azoto (come il nitrito di amile) in qualsiasi forma è controindicata (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Levitra è controindicato nei pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa di una neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

I prodotti indicati per il trattamento della disfunzione erettile non devono essere utilizzati nei soggetti per i quali l'attività sessuale è sconsigliata (ad es. pazienti con gravi disturbi cardiovascolari, come angina instabile o grave insufficienza cardiaca [classe III o IV secondo la New York Heart Association]).

La sicurezza del vardenafil non è stata studiata nei pazienti che presentano le seguenti patologie e il suo utilizzo è quindi controindicato fino a quando non si renderanno disponibili ulteriori informazioni:

- grave compromissione epatica (Child-Pugh C),
- insufficienza renale terminale che richieda la dialisi,
- ipotensione (pressione arteriosa <90/50 mmHg),
- storia recente di ictus o infarto del miocardio (negli ultimi 6 mesi),
- angina instabile e disturbi ereditari degenerativi accertati della retina, come la retinite pigmentosa.

L'uso concomitante di vardenafil e i potenti inibitori del CYP 3A4 ketoconazolo e itraconazolo (forme orali) è controindicato in pazienti di età superiore a 75 anni.

L'uso concomitante di vardenafil e inibitori dell'HIV proteasi come ritonavir e indinavir è controindicato, in quanto questi sono inibitori molto potenti del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di considerare un trattamento farmacologico, devono essere eseguiti un'anamnesi ed un esame obiettivo, per diagnosticare la disfunzione erettile e stabilirne le potenziali cause.

Prima di avviare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici dovranno valutare le condizioni cardiovascolari dei loro pazienti, poiché esiste un certo rischio cardiaco associato all'attività sessuale (vedere paragrafo 4.3). Il vardenafil ha proprietà vasodilatatorie che provocano lieve e transitoria diminuzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 5.1). Pazienti con ostruzione dell'eiezione ventricolare sinistra, per esempio stenosi aortica e stenosi subaortica

ipertrofica idiopatica, possono risultare sensibili all'azione dei vasodilatatori, inclusi gli inibitori della fosfodiesterasi Tipo 5.

I prodotti indicati per il trattamento della disfunzione erettile devono essere impiegati con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (ad es. angolazione, fibrosi dei corpi cavernosi o malattia di Peyronie), o nei pazienti che presentano patologie che possano predisporre al priapismo (ad es. anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

La sicurezza e l'efficacia dell'associazione del vardenafil con altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. L'uso di queste associazioni è pertanto sconsigliato.

L'uso concomitante di alfa-bloccanti e vardenafil può portare a ipotensione sintomatica in alcuni pazienti, in quanto entrambi i medicinali sono vasodilatatori. Il trattamento concomitante con vardenafil dovrebbe essere iniziato solo quando il paziente sia stabilizzato nella terapia con alfa-bloccante, partendo dalla dose iniziale più bassa consigliata di 5 mg. Il vardenafil può essere somministrato in qualsiasi momento con la tamsulosina, mentre con altri alfa-bloccanti è opportuno prendere in considerazione un intervallo temporale fra le somministrazioni, quando il vardenafil viene prescritto in associazione (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti che già assumono vardenafil ad una dose ottimale, l'alfa-bloccante dovrebbe essere iniziato alla dose più bassa. Un aumento graduale nella dose di alfa-bloccante può essere associato ad un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa nei pazienti che assumono vardenafil.

L'uso concomitante di vardenafil con potenti inibitori del CYP 3A4 quali itraconazolo e ketoconazolo (forme orali) deve essere evitato, dato che una combinazione di questi medicinali porta a concentrazioni plasmatiche di vardenafil molto elevate (vedere paragrafi 4.5 e 4.3).

Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di vardenafil in caso di somministrazione contemporanea di inibitori moderati del CYP 3A4 come l'eritromicina e la claritromicina (vedere paragrafi 4.5 e 4.2).

E' probabile che la concomitante assunzione di succo di pompelmo aumenti le concentrazioni plasmatiche di vardenafil. Questa associazione deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

Dosi orali singole di 10 mg e 80 mg di vardenafil hanno dimostrato di prolungare l'intervallo QTc in media rispettivamente di 8 msec e 10 msec. Dosi singole di 10 mg di vardenafil, somministrate assieme a 400 mg di gatifloxacina, un farmaco con effetti simili sull'intervallo QT, hanno mostrato un effetto additivo sul QTc di 4 msec, rispetto all'effetto di ciascuno dei due farmaci assunti singolarmente. L'impatto clinico di questi cambiamenti del QT non è noto (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di queste osservazioni è sconosciuta e non può essere generalizzata a tutti i pazienti ed in tutte le circostanze, dato che questo dipende da fattori di rischio individuali e dalla suscettibilità che può essere presente ad un dato momento ed in ogni determinato paziente. E' consigliabile evitare la somministrazione di medicinali che possono prolungare l'intervallo QTc, incluso il vardenafil, in pazienti con rilevanti fattori di rischio, per esempio ipokaliemia; prolungamento congenito del tratto QT; concomitante somministrazione di medicinali antiaritmici di classe I^a (es: chinidina, procainamide) o classe III (es: amiodarone, sotalolo).

Disturbi della vista e casi di neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica sono stati segnalati in associazione all'uso di vardenafil e di altri inibitori della PDE5. Il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, deve interrompere l'assunzione di Levitra e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

Gli studi *in vitro* con piastrine umane indicano che il vardenafil non ha, di per sé, un effetto antiaggregante, ma ad alte concentrazioni (sovra-terapeutiche) potenzia l'effetto antiaggregante della fonte di ossido di azoto nitroprussiato di sodio. Nell'uomo, il vardenafil, da solo o in associazione con acido acetilsalicilico, non ha avuto alcun effetto sul tempo di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5). Non sono disponibili informazioni relative alla sicurezza della somministrazione di vardenafil nei

pazienti con disturbi emorragici o con ulcera peptica attiva. Il vardenafil dev'essere pertanto somministrato a questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sul vardenafil

Studi in vitro:

Il vardenafil viene metabolizzato principalmente dagli enzimi epatici attraverso il citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con qualche contributo delle isoforme CYP3A5 e CYP2C. Pertanto, gli inibitori di questi isoenzimi possono ridurre la clearance del vardenafil.

Studi in vivo:

La somministrazione di indinavir (800 mg 3 volte al giorno), inibitore delle proteasi dell'HIV e potente inibitore del CYP3A4, insieme con vardenafil (10 mg), ha dato luogo ad un incremento di 16 volte della AUC e di 7 volte della C_{max} del vardenafil. A distanza di 24 ore, i livelli plasmatici di vardenafil erano scesi a circa il 4% del livello plasmatico massimo (C_{max}).

La somministrazione contemporanea di vardenafil con ritonavir (600 mg 2 volte al giorno), ha dato luogo ad un incremento di 13 volte della C_{max} e ad un incremento di 49 volte della AUC₀₋₂₄ del vardenafil quando somministrato in concomitanza con 5 mg di vardenafil. L'interazione è una conseguenza del blocco del metabolismo epatico di Levitra da parte del ritonavir, inibitore molto potente del CYP3A4 che inibisce anche il CYP2C9. Il ritonavir prolunga significativamente l'emivita di Levitra fino a 25,7 ore (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione di ketoconazolo (200 mg), potente inibitore del CYP3A4, insieme con vardenafil (5 mg), ha dato luogo ad un incremento di 10 volte della AUC e di 4 volte della C_{max} del vardenafil (vedere paragrafo 4.4).

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione, si deve ritenere che l'uso di altri potenti inibitori del CYP3A4 (come l'itraconazolo) dia luogo a livelli plasmatici di vardenafil paragonabili a quelli prodotti dal ketoconazolo. L'uso concomitante di vardenafil con potenti inibitori del CYP 3A4 quali itraconazolo e ketoconazolo (uso orale) deve essere evitato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). L'uso concomitante di vardenafil con itraconazolo o ketoconazolo è controindicato in pazienti di età superiore a 75 anni (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione di eritromicina (500 mg 3 volte al giorno), un inibitore del CYP3A4, insieme con vardenafil (5 mg), ha dato luogo ad un incremento di 4 volte della AUC e di 3 volte della C_{max} del vardenafil. Sebbene non sia stato condotto uno specifico studio di interazione, si deve ritenere che la somministrazione concomitante di claritromicina dia luogo a effetti simili sulla AUC e sulla C_{max} del vardenafil. Quando il vardenafil viene usato in combinazione con un inibitore moderato del CYP 3A4 come l'eritromicina o la claritromicina, può essere necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La cimetidina (400 mg 2 volte al giorno), un inibitore aspecifico del citocromo P450, somministrata insieme con vardenafil (20 mg) a volontari sani, non ha avuto effetto sulla AUC e sulla C_{max} del vardenafil.

Il succo di pompelmo, essendo un debole inibitore del metabolismo del CYP 3A4 intestinale, può portare ad un modesto incremento dei livelli plasmatici di vardenafil (vedere paragrafo 4.4).

La farmacocinetica del vardenafil (20 mg) non è stata influenzata dalla somministrazione concomitante con l'H2-antagonista ranitidina (150 mg 2 volte al giorno), con la digossina, il warfarin, la glibenclamide, l'alcol (media dei livelli ematici massimi di alcol di 73 mg/dl) o singole dosi di antiacido (magnesio idrossido/alluminio idrossido).

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione con tutti i prodotti medicinali, l'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica del vardenafil in seguito alla somministrazione concomitante con i seguenti medicinali: acido acetilsalicilico,

ACE-inibitori, beta-bloccanti, deboli inibitori del CYP 3A4, diuretici e medicinali per il trattamento del diabete (sulfoniluree e metformina).

Effetti del vardenafil su altri medicinali

Non sono disponibili dati sull'interazione tra vardenafil ed inibitori aspecifici delle fosfodiesterasi, come la teofillina o il dipiridamolo.

Studi *in vivo*:

In uno studio condotto su 18 volontari sani maschi, non si è osservato potenziamento dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa della nitroglicerina sublinguale (0,4 mg), in seguito alla somministrazione di vardenafil (10 mg) a diversi intervalli di tempo (da 1 a 24 ore) prima della dose di nitroglicerina. Il vardenafil 20 mg ha potenziato l'effetto di riduzione della pressione arteriosa della nitroglicerina sublinguale (0,4 mg), assunta 1 e 4 ore dopo la somministrazione di vardenafil a pazienti sani di mezza età. Non è stato osservato nessun effetto sulla pressione sanguigna quando la nitroglicerina è stata assunta 24 ore dopo la somministrazione di una singola dose da 20 mg di vardenafil. Tuttavia, non essendo disponibili informazioni riguardo ad un possibile potenziamento da parte del vardenafil degli effetti ipotensivi dei nitrati nei pazienti, l'uso concomitante con questa classe di farmaci è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Nicorandil è un ibrido che ha effetto come nitrato e come farmaco che attiva i canali di potassio. In qualità di nitrato può causare gravi interazioni quando somministrato insieme al vardenafil.

Dato che la monoterapia con alfa-bloccanti può provocare marcata riduzione della pressione arteriosa, specialmente ipotensione posturale e sincope, sono stati condotti studi di interazione tra alfa-bloccanti e vardenafil. In due studi d'interazione in volontari sani normotesi, dopo titolazione forzata ad alti dosaggi degli alfa-bloccanti tamsulosina o terazosina, è stata segnalata ipotensione (in alcuni casi sintomatica) in un numero significativo di soggetti dopo somministrazione concomitante di vardenafil. Tra i soggetti trattati con terazosina, il riscontro di ipotensione era più frequente quando il vardenafil e la terazosina venivano somministrati contemporaneamente rispetto a quando la somministrazione era separata da un intervallo di 6 ore.

Sulla base dei risultati di studi d'interazione condotti con vardenafil in pazienti con ipertrofia prostatica benigna (BPH), in terapia stabile con tamsulosina o terazosina, si è osservato che:

- Quando il vardenafil è stato somministrato a dosi di 5, 10 o 20 mg in aggiunta ad una terapia stabile con tamsulosina, non si è avuta riduzione sintomatica della pressione arteriosa, sebbene in 3/21 soggetti trattati con tamsulosina siano stati riscontrati valori pressori sistolici in ortostatismo transitoriamente inferiori a 85 mmHg.
- Quando il vardenafil, alla dose di 5 mg, è stato somministrato contemporaneamente a terazosina 5 o 10 mg, un paziente su 21 ha manifestato ipotensione posturale sintomatica. Non si è osservata ipotensione quando la somministrazione di vardenafil 5 mg e terazosina era separata da un intervallo di 6 ore.

Pertanto, il trattamento concomitante con vardenafil dovrebbe essere iniziato solo quando il paziente sia in terapia stabile con alfa-bloccante, partendo dalla dose iniziale più bassa consigliata di 5 mg. Levitra può essere somministrato in qualsiasi momento con la tamsulosina, mentre con altri alfa-bloccanti è opportuno prendere in considerazione un intervallo temporale fra le somministrazioni, quando il vardenafil viene prescritto in associazione (vedere paragrafo 4.4).

Non sono state evidenziate interazioni significative quando il warfarin (25 mg), che è metabolizzato dal CYP2C9, o la digossina (0,375 mg) sono stati somministrati insieme con il vardenafil (20 mg). La biodisponibilità relativa della glibenclamide (3,5 mg) non è stata influenzata dalla somministrazione concomitante di vardenafil (20 mg). In uno studio specifico, in cui il vardenafil (20 mg) è stato somministrato insieme con nifedipina a lento rilascio (30 mg o 60 mg) in pazienti ipertesi, si è osservata una ulteriore riduzione della pressione sistolica in posizione supina di 6 mmHg e della pressione diastolica in posizione supina di 5 mmHg, accompagnata da un aumento della frequenza cardiaca di 4 bpm.

In seguito all'assunzione di vardenafil (20 mg) insieme con alcol (media dei livelli ematici massimi di alcol di 73 mg/dl), il vardenafil non ha potenziato gli effetti dell'alcol sulla pressione arteriosa e sulla frequenza cardiaca e la farmacocinetica del vardenafil non è stata modificata.

Il vardenafil (10 mg) non ha potenziato l'incremento del tempo di emorragia causato dall'acido acetilsalicilico (2 x 81 mg).

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non è indicato l'uso di Levitra nelle donne.

Non sono disponibili studi con vardenafil nelle donne in gravidanza.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Poiché nel corso degli studi clinici con vardenafil sono stati segnalati episodi di senso di vertigine e di visione alterata, prima di guidare o di usare macchinari i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono a Levitra.

4.8 Effetti indesiderati

Oltre 9500 pazienti hanno ricevuto Levitra nel corso degli studi clinici. Le reazioni avverse sono state generalmente passeggera e di intensità lieve o moderata. Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono cefalea e arrossamento, che si sono manifestate nel 10% o più dei pazienti.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Sono state segnalate le seguenti reazioni avverse:

Classificazione per sistemi e organi	Molto Comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 e < 1/10)	Non Comune (≥ 1/1000 e < 1/100)*	Raro (≥ 1/10.000 e < 1/1000)*	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità	
Disturbi psichiatrici				Ansia	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Senso di instabilità	Sonnolenza	Sincope Convulsione Amnesia globale transitoria	

Classificazione per sistemi e organi	Molto Comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 e < 1/10)	Non Comune (≥ 1/1000 e < 1/100)*	Raro (≥ 1/10.000 e < 1/1000)*	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie dell'occhio e alterazioni dei parametri correlati			Aumento della lacrimazione Disturbo visivo (compresa aumentata percezione luminosa) Disturbi della percezione cromatica Congiuntivite Visione offuscata	Aumento della pressione intraoculare	Neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica Disturbi della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto					Sordità improvvisa**
Patologie cardiache e alterazioni dei parametri correlati			Tachicardia Palpitazioni	Angina pectoris Ischemia miocardica	Infarto miocardico
Patologie vascolari e alterazioni dei parametri correlati	Arrossamento		Ipertensione Ipotensione Ipotensione ortostatica		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Congestione nasale	Dispnea epistassi	Edema laringeo	
Patologie gastrointestinali e alterazioni dei parametri correlati		Dispepsia Nausea	Alterazione degli indici di funzionalità epatica Incremento delle gamma-GT		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Reazione di fotosensibilità Edema del volto Eruzione cutanea		

Classificazione per sistemi e organi	Molto Comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 e < 1/10)	Non Comune (≥ 1/1000 e < 1/100)*	Raro (≥ 1/10.000 e < 1/1000)*	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo e alterazioni dei parametri correlati			Aumento della creatin-fosfochinasi ematica Mialgia Mal di schiena	Rigidità muscolare	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Priapismo Disturbi dell'erezione (erezioni prolungate o dolorose)	

*Fra le reazioni avverse segnalate in meno dell'1% dei pazienti, vengono riportate solo quelle che meritano particolare attenzione per la loro possibile associazione con gravi condizioni patologiche, o che rivestono comunque rilevanza clinica.

** Nella fase postmarketing e negli studi clinici, con l'uso degli inibitori della PDE5, compreso il vardenafil, è stata segnalata, in un piccolo numero di casi, un'improvvisa diminuzione o perdita dell'udito.

Segnalazioni durante la fase di commercializzazione di un'altra specialità medicinale della stessa classe: Disturbi vascolari: In associazione temporale con l'uso di un altro farmaco di questa classe, durante la fase di commercializzazione del prodotto, sono stati segnalati gravi eventi cardiovascolari, fra cui emorragia cerebrovascolare, morte cardiaca improvvisa, attacco ischemico transitorio, angina instabile ed aritmia ventricolare.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi condotti sui volontari con dosi singole fino a 80 mg al giorno, il farmaco è stato tollerato senza che comparissero reazioni avverse importanti.

Quando il vardenafil è stato somministrato a dosi superiori e con maggior frequenza rispetto al regime posologico raccomandato (40 mg 2 volte al giorno), sono stati segnalati casi di dolore lombare intenso, peraltro non associato a tossicità muscolare o neurologica.

In caso di sovradosaggio, dovranno essere adottate le necessarie misure di supporto. La dialisi renale non accelera la clearance, poiché il vardenafil è altamente legato alle proteine plasmatiche e non viene eliminato in misura significativa nelle urine.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: medicinale impiegato nella disfunzione erettile, codice ATC: G04B E09

Il vardenafil è una terapia orale per migliorare la funzione erettile nei pazienti con disfunzione erettile. In condizioni normali, ovvero in presenza di una stimolazione sessuale, esso ripristina la funzione erettile compromessa grazie ad un aumento del flusso sanguigno al pene.

L'erezione del pene è un processo emodinamico. Durante la stimolazione sessuale, viene rilasciato ossido di azoto. Quest'ultimo attiva l'enzima guanil-ciclastasi, che provoca un aumento dei livelli di guanosin monofosfato ciclico (cGMP) nei corpi cavernosi. Questo, a sua volta, produce il rilassamento della muscolatura liscia, consentendo un maggiore afflusso di sangue al pene. I livelli di cGMP sono regolati dalla velocità di sintesi, attraverso la guanil-ciclastasi, e dalla velocità di degradazione, attraverso le fosfodiesterasi (PDE) che idrolizzano il cGMP.

Il vardenafil è un inibitore potente e selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 cGMP-specifica (PDE5), la PDE predominante nei corpi cavernosi dell'uomo. Il vardenafil, tramite l'inibizione della PDE5, potenzia notevolmente l'effetto dell'ossido di azoto endogeno nei corpi cavernosi. Quando l'ossido di azoto viene rilasciato in risposta alla stimolazione sessuale, l'inibizione della PDE5 da parte del vardenafil provoca un aumento dei livelli di cGMP nei corpi cavernosi. E' necessaria pertanto la stimolazione sessuale affinché il vardenafil possa produrre i suoi benefici effetti terapeutici.

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che il vardenafil è più potente sulla PDE5 di quanto non sia sulle altre fosfodiesterasi note (>15 volte rispetto alla PDE6, >130 volte rispetto alla PDE1, >300 volte rispetto alla PDE11 e >1000 volte rispetto alle PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 e PDE10).

In uno studio condotto con pletismografia peniena (RigiScan), già 15 minuti dopo la somministrazione di una dose di 20 mg di vardenafil si sono registrate, in alcuni soggetti, erezioni sufficienti per la penetrazione (rigidità del 60%). La risposta globale di questi soggetti al vardenafil è diventata statisticamente significativa rispetto al placebo 25 minuti dopo la somministrazione.

Vardenafil provoca una diminuzione lieve e transitoria della pressione sanguigna che, nella maggioranza dei casi, non si traduce in sintomi clinici. La media del decremento massimo della pressione arteriosa sistolica in posizione supina, in seguito a dosaggi di 20 e 40 mg di vardenafil, è stata pari a -6,9 mmHg per 20 mg e -4,3 mmHg per 40 mg di vardenafil, in confronto con il placebo. Questi effetti sono coerenti con l'effetto vasodilatatorio degli inibitori della PDE5 e sono probabilmente dovuti all'aumento dei livelli di cGMP nella cellule muscolari lisce. Dosi orali singole e multiple di vardenafil fino a 40 mg non hanno prodotto effetti clinicamente rilevanti sugli ECG di volontari sani.

Uno studio randomizzato, in crossover, in doppio cieco e in singola dose, eseguito con 59 volontari sani ha confrontato gli effetti sul tratto QT di vardenafil (10 mg - 80 mg), sildenafil (50 mg e 400 mg) e placebo. La moxifloxacina (400 mg) è stata inclusa come controllo attivo interno. Gli effetti sul tratto QT sono stati misurati un'ora dopo la somministrazione (t_{max} medio per vardenafil). L'obiettivo primario di questo studio è stato escludere un effetto superiore a 10 msec (per dimostrare, quindi, la mancanza di effetto) di una singola dose orale di 80 mg di vardenafil sul tratto QT in confronto a placebo, misurato in base alla variazione nella formula di correzione di Fridericia ($QTcF = QT/RR^{1/3}$) dal basale rispetto ad una ora dopo la somministrazione. Il vardenafil ha dimostrato un aumento del QTc (Fridericia) di 8 msec (90% CI: 6-9) e 10 msec (90% CI: 8-11) alle dosi di 10 e 80 mg in confronto a placebo e un aumento nel QTc di 4 msec (90% CI: 3-6) e 6 msec (90% CI: 4-7) alla dose di 10 mg e 80 mg in confronto a placebo, un'ora dopo la somministrazione della dose. Al t_{max} solo la media nel QTcF di vardenafil 80 mg risultava al di fuori dei limiti stabiliti nello studio (media 10 msec, 90% CI: 8-11). Nessun valore al di fuori dei limiti è stato riscontrato usando la formula di correzione individuale.

In un altro studio postmarketing in 44 volontari sani, dosi singole di 10 mg di vardenafil o 50 mg di sildenafil sono state somministrate assieme a 400 mg di gatifloxacina, un farmaco con effetti simili sull'intervallo QT. Sia il vardenafil sia il sildenafil hanno provocato un incremento dell'effetto sul QTc Fridericia di 4 msec (vardenafil) e 5 msec (sildenafil), rispetto all'effetto di ciascun farmaco assunto singolarmente. Il reale impatto clinico di questi cambiamenti è sconosciuto.

Ulteriori informazioni sugli studi clinici

Negli studi clinici, il vardenafil è stato somministrato ad oltre 3750 pazienti con disfunzione erettile (DE), di età compresa fra i 18 e gli 89 anni, molti dei quali presentavano molteplici patologie associate. Oltre 1630 pazienti sono stati trattati con Levitra per un periodo di almeno sei mesi. Di questi, oltre 730 sono stati trattati per un anno o più. Erano rappresentati i seguenti gruppi di pazienti: anziani (22%), ipertesi (35%), diabete mellito (29%), cardiopatia ischemica ed altre patologie cardiovascolari (7%), pneumopatia cronica (5%), iperlipidemia (22%), depressione (5%), prostatectomia radicale (9%). I seguenti gruppi non erano ben rappresentati negli studi clinici: anziani (> 75 anni, 2,4%) e pazienti con determinate condizioni cardiovascolari (vedere paragrafo 4.3). Non sono stati eseguiti studi clinici in pazienti con patologie del SNC (eccetto la lesione midollare), pazienti con grave compromissione della funzionalità renale o epatica, chirurgia pelvica (eccetto la prostatectomia con risparmio bilaterale dei fasci nervosi), trauma, radioterapia, diminuito desiderio sessuale o anomalie anatomiche del pene.

Negli studi pilota, il trattamento con vardenafil ha dato luogo ad un miglioramento della funzione erettile in confronto al placebo. Nel piccolo numero di pazienti che ha avuto un rapporto fino a quattro-cinque ore dopo la somministrazione, la percentuale di successo per la penetrazione ed il mantenimento dell'erezione è stata coerentemente superiore rispetto al placebo.

Negli studi a dosaggio fisso, in una popolazione allargata di pazienti con DE, il 68% (5 mg), 76% (10 mg) e 80% (20 mg) dei pazienti ha ottenuto una penetrazione soddisfacente (SEP2) in confronto al 49% del placebo durante i 3 mesi dello studio. La capacità di mantenere l'erezione (SEP 3) in questa popolazione allargata è stata ottenuta nel 53% (5 mg), 63% (10 mg) e 65% (20 mg) in confronto al 29% del placebo.

Dai dati assemblati dei principali studi di efficacia, la proporzione di pazienti che ha avuto una penetrazione soddisfacente in seguito alla somministrazione di vardenafil è stata la seguente: disfunzione erettile psicogena (77-87%), disfunzione erettile mista (69-83%) disfunzione erettile organica (64-75%), anziani (52-75%), patologia cardiaca ischemica (70-73%), iperlipidemia (62-73%), pneumopatia cronica (74-78%), depressione (59-69%), e pazienti trattati in concomitanza con antiipertensivi (62-73%).

In uno studio clinico in pazienti con diabete mellito, il vardenafil ha migliorato significativamente rispetto al placebo il grado della funzionalità erettile, la capacità di ottenere e mantenere un'erezione di durata sufficiente al completamento di un rapporto sessuale soddisfacente e la rigidità peniena. Per i pazienti che hanno completato tre mesi di trattamento, la percentuale di risposta alla capacità di ottenere e mantenere l'erezione è stata del 61% e 49% con 10 mg e del 64% e 54% con 20 mg di vardenafil, rispetto al 36% e 23% riportato con il placebo.

In uno studio clinico in pazienti prostatectomizzati, il vardenafil, a dosi di 10 mg e 20 mg, ha migliorato significativamente rispetto al placebo il grado della funzionalità erettile, la capacità di ottenere e mantenere un'erezione di durata sufficiente al completamento di un rapporto sessuale soddisfacente e la rigidità peniena. Per i pazienti che hanno completato tre mesi di trattamento, la percentuale di risposta alla capacità di ottenere e mantenere l'erezione è stata del 47% e 37% con 10 mg e del 48% e 34% con 20 mg di vardenafil, rispetto al 22 % e 10% riportato con il placebo.

In uno studio clinico a dosaggio flessibile in pazienti con lesione midollare, il vardenafil ha migliorato significativamente rispetto al placebo il grado della funzionalità erettile, la capacità di ottenere e mantenere un'erezione di durata sufficiente al completamento di un soddisfacente rapporto sessuale e la rigidità peniena. Il numero di pazienti tornati ad un punteggio IIEF normale (≥ 26) è stato pari al 53% per il vardenafil rispetto al 9% per il placebo. Per i pazienti che hanno completato tre mesi di trattamento, la percentuale di risposta alla capacità di ottenere e mantenere l'erezione è stata del 76% e 59% con vardenafil rispetto al 41% e 22% con il placebo, dato significativo da un punto di vista sia clinico che statistico ($p < 0,001$).

L'efficacia e la tollerabilità del vardenafil sono state mantenute negli studi a lungo termine.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il vardenafil viene assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche massime già riscontrabili, in alcuni soggetti, dopo 15 minuti dalla somministrazione orale. Nel 90% dei casi, tuttavia, le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 30-120 minuti (mediana 60 minuti) dalla somministrazione orale a digiuno. La biodisponibilità media assoluta è del 15%. Dopo somministrazione orale di vardenafil, nell'intervallo posologico raccomandato (5 – 20 mg), la AUC e la C_{max} aumentano in modo pressoché proporzionale alla dose.

Quando il vardenafil viene assunto con un pasto ricco di grassi (contenuto in grassi 57%) la velocità di assorbimento si riduce, con un incremento del t_{max} mediano di 1 ora e una riduzione media della C_{max} del 20 %, senza modificazioni della AUC. Dopo un pasto contenente il 30% di grassi, la velocità e l'entità dell'assorbimento del vardenafil (t_{max} , C_{max} e AUC) sono immutate rispetto alla somministrazione a digiuno.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione del vardenafil allo stato stazionario è pari a 208 l, ad indicare che il farmaco si distribuisce nei tessuti. Il vardenafil ed il suo principale metabolita in circolo (M1) sono entrambi altamente legati alle proteine plasmatiche (circa il 95% per vardenafil o M1). Sia per il vardenafil che per M1, il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni totali del farmaco. Sulla base delle misurazioni effettuate in volontari sani 90 minuti dopo la somministrazione di vardenafil, nel liquido seminale dei pazienti potrà comparire al massimo lo 0,00012% della dose somministrata.

Metabolismo

Il vardenafil viene metabolizzato principalmente dagli enzimi epatici attraverso il citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con qualche contributo delle isoforme CYP3A5 e CYP2C.

Il principale metabolita in circolo nell'uomo (M1) deriva dalla de-etilazione del vardenafil e viene ulteriormente metabolizzato, con un'emivita di eliminazione di circa 4 ore. Nel circolo sistemico, M1 è in parte presente sotto forma di glucuronide. Il metabolita M1 ha un profilo di selettività per le fosfodiesterasi simile a quello del vardenafil ed una potenza *in vitro* per la fosfodiesterasi di tipo 5 pari a circa il 28% di quella del farmaco immodificato, contribuendo all'efficacia per il 7% circa.

Eliminazione

La clearance corporea totale del vardenafil è di 56 l/h con un'emivita terminale di circa 4-5 ore. Dopo somministrazione orale, il vardenafil viene eliminato sotto forma di metaboliti principalmente nelle feci (circa il 91-95% della dose somministrata) ed in misura minore nelle urine (circa il 2-6% della dose somministrata).

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

Anziani

La clearance epatica del vardenafil nei volontari sani anziani (65 anni ed oltre) è risultata ridotta rispetto a quella dei volontari sani più giovani (18 - 45 anni). In media, nei maschi anziani, la AUC del vardenafil è risultata del 52% e la C_{max} del 34% superiore rispetto a quella rilevata nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza renale

Nei volontari con compromissione renale di grado da lieve a moderato (clearance della creatinina 30 - 80 ml/min), la farmacocinetica del vardenafil è risultata simile a quella di un gruppo di controllo

con funzionalità renale normale. In pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) l'AUC media è risultata aumentata del 21% e la C_{max} media diminuita del 23% in confronto ai volontari senza compromissione renale. Non si è osservata una correlazione statisticamente significativa fra la clearance della creatinina e l'esposizione al vardenafil (AUC e C_{max}) (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica del vardenafil nei pazienti per i quali è indicata la dialisi non è stata studiata (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A e B), è stata riscontrata una riduzione della clearance del vardenafil proporzionale al grado di compromissione epatica. Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A), si è osservato un aumento della AUC e della C_{max} del vardenafil del 17% e del 22% rispetto a quelle dei volontari sani di controllo. Nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B), si è osservato un aumento della AUC e della C_{max} del vardenafil rispettivamente del 160% e del 133% rispetto ai corrispondenti valori dei volontari sani di controllo (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica del vardenafil nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (Child-Pugh C) non è stata studiata (vedere paragrafo 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresa:

crospovidone
magnesio stearato
cellulosa microcristallina
silice colloidale anidra

Film di rivestimento:

macrogol 400
ipromellosa
titanio diossido (E171)
ferro ossido giallo (E172)
ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PP/Alluminio in astucci da 2, 4, 8 e 12 compresse.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/248/009-012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 marzo 2003

Data dell'ultimo rinnovo: 6 marzo 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA
PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bayer HealthCare AG.
D-51368 Leverkusen.
Germania

B CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Levitra 5 mg compresse rivestite con film
vardenafil

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 5 mg di vardenafil (come cloridrato triidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

2 compresse rivestite con film
4 compresse rivestite con film
8 compresse rivestite con film
12 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/248/001 2 compresse
EU/1/03/248/002 4 compresse
EU/1/03/248/003 8 compresse
EU/1/03/248/004 12 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Levitra 5 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levitra 5 mg compresse rivestite con film
vardenafil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levitra 10 mg compresse rivestite con film
vardenafil

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 10 mg di vardenafil (come cloridrato triidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

2 compresse rivestite con film
4 compresse rivestite con film
8 compresse rivestite con film
12 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/248/005 2 compresse
EU/1/03/248/006 4 compresse
EU/1/03/248/007 8 compresse
EU/1/03/248/008 12 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Levitra 10 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levitra 10 mg compresse rivestite con film
vardenafil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levitra 20 mg compresse rivestite con film
vardenafil

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 20 mg di vardenafil (come cloridrato triidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

2 compresse rivestite con film
4 compresse rivestite con film
8 compresse rivestite con film
12 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/248/009 2 compresse
EU/1/03/248/010 4 compresse
EU/1/03/248/011 8 compresse
EU/1/03/248/012 12 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Levitra 20 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levitra 20 mg compresse rivestite con film
vardenafil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Levitra 5 mg compresse rivestite con film Vardenafil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Levitra e a che cosa serve
2. Prima di prendere Levitra
3. Come prendere Levitra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Levitra
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È LEVITRA E A CHE COSA SERVE

Levitra appartiene a un gruppo di medicinali usati per curare la difficoltà a raggiungere o mantenere un'erezione (disfunzione erettile).

A proposito di difficoltà di erezione

Almeno un uomo su dieci ha occasionalmente difficoltà a raggiungere o mantenere un'erezione. Può dipendere da cause fisiche o psicologiche o da una combinazione delle due. Qualunque sia la causa, non viene trattenuta nel pene una quantità di sangue sufficiente a consentire e mantenere l'erezione, a causa di modificazioni dei muscoli e dei vasi sanguigni.

Come funziona Levitra

Levitra funziona solo in presenza di stimolazione sessuale. Il medicinale riduce l'azione della sostanza chimica presente nell'organismo, che fa cessare l'erezione. Levitra consente di raggiungere e mantenere l'erezione abbastanza a lungo da poter concludere in modo soddisfacente il rapporto sessuale.

2. PRIMA DI PRENDERE LEVITRA

Non prenda Levitra

- Se è allergico (ipersensibile) al vardenafil o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Levitra. Vedere gli eccipienti nel paragrafo 6. I segni di una reazione allergica comprendono eruzione cutanea, prurito, gonfiore del viso o delle labbra e affanno.
- Se sta prendendo medicinali contenenti nitrati, come il glicerolo trinitrato per l'angina, oppure fonti di ossido di azoto, come il nitrito di amile. Prendere questi medicinali assieme a Levitra potrebbe alterare in modo pericoloso la pressione sanguigna.
- Se sta prendendo ritonavir o indinavir, medicinali per l'HIV.
- Se ha più di 75 anni di età ed è in terapia con ketoconazolo o itraconazolo, medicinali antifungini
- Se ha gravi problemi di cuore o di fegato
- Se è in dialisi renale
- Se ha avuto recentemente un ictus o un attacco di cuore
- Se ha, o ha avuto, la pressione bassa

- Se la sua famiglia ha una storia di malattie degenerative degli occhi (come la *retinite pigmentosa*)
- Se in passato ha avuto una condizione caratterizzata da perdita della vista dovuta a danno del nervo ottico per insufficiente apporto di sangue, conosciuta come neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION)

Faccia particolare attenzione con Levitra

- Se ha disturbi di cuore. Per lei può essere rischiosa l'attività sessuale
- Se soffre di battito cardiaco irregolare (aritmia cardiaca) o malattie cardiache ereditarie che modificano l'elettrocardiogramma
- Se ha una condizione fisica che determina alterazioni della forma del pene. Fra queste vi sono condizioni chiamate *angolazione, malattia di Peyronie e fibrosi dei corpi cavernosi*
- Se ha una malattia che può provocare erezioni persistenti (priapismo), come l'*anemia falciforme, il mieloma multiplo o la leucemia*
- Se ha ulcere allo stomaco (chiamate anche ulcere *gastriche o peptiche*)
- Se ha un disturbo emorragico (come l'*emofilia*)
- Se sta usando altri trattamenti per le difficoltà di erezione
- Se osserva un'improvvisa diminuzione o perdita della vista interrompa l'assunzione di Levitra e contatti immediatamente il medico.

Levitra è indicato per gli uomini di almeno 18 anni di età.

Non è destinato all'impiego da parte di donne, bambini o ragazzi al di sotto dei 18 anni.

Uso di Levitra con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta usando o ha recentemente usato qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Di solito Levitra va bene con la maggior parte dei medicinali. Alcuni però possono dare dei problemi, particolarmente questi:

- Nitrati, medicinali per l'angina, o fonti di ossido di azoto come il nitrito di amile. Assumere questi medicinali assieme a Levitra potrebbe alterare in modo pericoloso la pressione sanguigna. *Non prenda Levitra e consulti un medico*
- Medicinali per il trattamento dell'aritmia, quali chinidina, procainamide, amiodarone o sotalolo
- Ritonavir o indinavir, medicinali per l'HIV. *Non prenda Levitra e consulti un medico*
- Ketoconazolo o itraconazolo, medicinali anti-fungini
- Eritromicina o claritromicina, antibiotici macrolidi
- Alfa-bloccanti, un tipo di medicinali utilizzati per il trattamento della pressione sanguigna alta e dell'ingrossamento della prostata (come l'iperplasia prostatica benigna)

Assunzione di Levitra con cibi e bevande

- Può assumere Levitra con o senza cibo – ma preferibilmente non dopo un pasto pesante o ricco di grassi dato che questo può ritardarne l'effetto.
- Non beva succo di pompelmo quando prende Levitra. Può interferire con l'effetto del farmaco.
- Le bevande alcoliche possono peggiorare le difficoltà di erezione.

Gravidanza e allattamento

Levitra non è destinato all'impiego da parte delle donne.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

In alcune persone Levitra potrebbe provocare senso di vertigine o alterare la visione. Se avverte una sensazione di instabilità o nota problemi alla vista dopo aver assunto Levitra, non guidi né azioni strumenti o macchinari.

3. COME PRENDERE LEVITRA

Prenda sempre Levitra seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista. La dose abituale è 10 mg.

Prenda una compressa di Levitra circa 25-60 minuti prima dell'attività sessuale. Se è sessualmente stimolato, potrà avere un'erezione già dopo 25 minuti e fino a quattro-cinque ore dall'assunzione di Levitra.

- Deglutisca una compressa con un bicchiere d'acqua
- Non usi Levitra più di una volta al giorno.

Se ha l'impressione che l'effetto di Levitra sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico. Questi potrà consigliarle una dose diversa, sulla base dell'effetto che il medicinale ha su di lei.

Se prende più Levitra di quanto deve

I pazienti che prendono una quantità eccessiva di Levitra possono avere più effetti indesiderati o dolore lombare intenso. Se prende più Levitra di quanto deve, consulti il medico.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Levitra può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti sono per lo più lievi o moderati. La probabilità che si verifichi un effetto indesiderato è descritta dalle seguenti categorie:

Molto comune (*interessa più di 1 utilizzatore su 10*)

- Mal di testa
- Arrossamento

Comune (*interessa da 1 a 10 utilizzatori su 100*)

- Cattiva digestione
- Malessere (*nausea*)
- Senso di vertigine
- Naso chiuso o che cola

Non comune (*interessa da 1 a 10 utilizzatori su 1000*)

- Sensibilità della pelle alla luce solare
- Pressione del sangue alta o bassa
- Mal di schiena o dolore muscolare
- Effetti sulla visione
- Occhi arrossati o lacrimazione abbondante
- Eruzione cutanea
- Sonnolenza
- Alterazione degli esami del sangue relativi alla funzione del fegato
- Aumento dei livelli ematici dell'enzima muscolare (creatin-fosfochinasi)
- Affanno
- Battito cardiaco accelerato o cuore con battito martellante
- Sanguinamenti dal naso
- Gonfiore del viso

Raro (*interessa da 1 a 10 utilizzatori su 10.000*)

- Svenimento
- Rigidità muscolare
- Aumento della pressione oculare (glaucoma)
- Erezioni prolungate o dolorose
- Reazione allergica
- Effetti sul cuore (come l'angina)

- Ansia
- Senso di costrizione alla gola (edema della laringe)
- Temporanea perdita di memoria (come l'amnesia globale transitoria)
- Convulsione

Alcuni pazienti hanno accusato parziale ed improvvisa diminuzione o perdita della vista, da uno o da entrambi gli occhi, temporanea o permanente.

E' stata segnalata un'improvvisa diminuzione o perdita dell'udito.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE LEVITRA

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Levitra dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Levitra

- Il principio attivo è vardenafil. Ogni compressa contiene 5 mg di vardenafil (come cloridrato triidrato).
- Gli eccipienti delle compresse sono:
Nucleo della compressa: crospovidone, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra.
Film di rivestimento: macrogol 400, ipromellosa, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172), ferro ossido rosso (E172).

Descrizione dell'aspetto di Levitra e contenuto della confezione

Levitra 5 mg si presenta sotto forma di compresse rivestite con film di colore arancio, marcate con la croce BAYER da un lato e il dosaggio (5) dall'altro. Sono disponibili confezioni da 2, 4, 8 o 12 compresse in blister. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore:

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Germania.

Produttore: Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Germania.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Bayer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Luxembourg/Luxemburg

Bayer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел.: +359 02 81 401 01

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.: +36-1-487-4100

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: +420 2 22001111

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Norge

Bayer AS
Tlf:+47 24 11 18 00

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 6676900
Estonia@GSK.com

Österreich

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

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

Polska

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

España

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

Portugal

Bayer Portugal S.A.
Tel: +351-21-416 42 00

France

Bayer Santé
Tél: +33-3 - 20 20 80 80

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: +4021 3028 208

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (0)2 48261111

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 74 77 47

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: +371-67312687

United Kingdom

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

Lietuva

UAB "GlaxoSmithKline Lietuva"
Tel: +370 5 264 90 00

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta nel

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Levitra 10 mg compresse rivestite con film Vardenafil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Levitra e a che cosa serve
2. Prima di prendere Levitra
3. Come prendere Levitra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Levitra
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È LEVITRA E A CHE COSA SERVE

Levitra appartiene a un gruppo di medicinali usati per curare la difficoltà a raggiungere o mantenere un'erezione (disfunzione erettile).

A proposito di difficoltà di erezione

Almeno un uomo su dieci ha occasionalmente difficoltà a raggiungere o mantenere un'erezione. Può dipendere da cause fisiche o psicologiche o da una combinazione delle due. Qualunque sia la causa, non viene trattenuta nel pene una quantità di sangue sufficiente a consentire e mantenere l'erezione, a causa di modificazioni dei muscoli e dei vasi sanguigni.

Come funziona Levitra

Levitra funziona solo in presenza di stimolazione sessuale. Il medicinale riduce l'azione della sostanza chimica presente nell'organismo, che fa cessare l'erezione. Levitra consente di raggiungere e mantenere l'erezione abbastanza a lungo da poter concludere in modo soddisfacente il rapporto sessuale.

2. PRIMA DI PRENDERE LEVITRA

Non prenda Levitra

- Se è allergico (ipersensibile) al vardenafil o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Levitra. Vedere gli eccipienti nel paragrafo 6. I segni di una reazione allergica comprendono eruzione cutanea, prurito, gonfiore del viso o delle labbra e affanno.
- Se sta prendendo medicinali contenenti nitrati, come il glicerolo trinitrato per l'angina, oppure fonti di ossido di azoto, come il nitrito di amile. Prendere questi medicinali assieme a Levitra potrebbe alterare in modo pericoloso la pressione sanguigna.
- Se sta prendendo ritonavir o indinavir, medicinali per l'HIV.
- Se ha più di 75 anni di età ed è in terapia con ketoconazolo o itraconazolo, medicinali antifungini
- Se ha gravi problemi di cuore o di fegato
- Se è in dialisi renale
- Se ha avuto recentemente un ictus o un attacco di cuore
- Se ha, o ha avuto, la pressione bassa

- Se la sua famiglia ha una storia di malattie degenerative degli occhi (come la *retinite pigmentosa*)
- Se in passato ha avuto una condizione caratterizzata da perdita della vista dovuta a danno del nervo ottico per insufficiente apporto di sangue, conosciuta come neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION)

Faccia particolare attenzione con Levitra

- Se ha disturbi di cuore. Per lei può essere rischiosa l'attività sessuale
- Se soffre di battito cardiaco irregolare (aritmia cardiaca) o malattie cardiache ereditarie che modificano l'elettrocardiogramma
- Se ha una condizione fisica che determina alterazioni della forma del pene. Fra queste vi sono condizioni chiamate *angolazione, malattia di Peyronie e fibrosi dei corpi cavernosi*
- Se ha una malattia che può provocare erezioni persistenti (priapismo), come l'*anemia falciforme, il mieloma multiplo o la leucemia*
- Se ha ulcere allo stomaco (chiamate anche ulcere *gastriche o peptiche*)
- Se ha un disturbo emorragico (come l'*emofilia*)
- Se sta usando altri trattamenti per le difficoltà di erezione
- Se osserva un'improvvisa diminuzione o perdita della vista interrompa l'assunzione di Levitra e contatti immediatamente il medico.

Levitra è indicato per gli uomini di almeno 18 anni di età.

Non è destinato all'impiego da parte di donne, bambini o ragazzi al di sotto dei 18 anni.

Uso di Levitra con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta usando o ha recentemente usato qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Di solito Levitra va bene con la maggior parte dei medicinali. Alcuni però possono dare dei problemi, particolarmente questi:

- Nitrati, medicinali per l'angina, o fonti di ossido di azoto come il nitrito di amile. Assumere questi medicinali assieme a Levitra potrebbe alterare in modo pericoloso la pressione sanguigna. *Non prenda Levitra e consulti un medico*
- Medicinali per il trattamento dell'aritmia, quali chinidina, procainamide, amiodarone o sotalolo
- Ritonavir o indinavir, medicinali per l'HIV. *Non prenda Levitra e consulti un medico*
- Ketoconazolo o itraconazolo, medicinali anti-fungini
- Eritromicina o claritromicina, antibiotici macrolidi
- Alfa-bloccanti, un tipo di medicinali utilizzati per il trattamento della pressione sanguigna alta e dell'ingrossamento della prostata (come l'iperplasia prostatica benigna)

Assunzione di Levitra con cibi e bevande

- Può assumere Levitra con o senza cibo – ma preferibilmente non dopo un pasto pesante o ricco di grassi dato che questo può ritardarne l'effetto.
- Non beva succo di pompelmo quando prende Levitra. Può interferire con l'effetto del farmaco.
- Le bevande alcoliche possono peggiorare le difficoltà di erezione.

Gravidanza e allattamento

Levitra non è destinato all'impiego da parte delle donne.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

In alcune persone Levitra potrebbe provocare senso di vertigine o alterare la visione. Se avverte una sensazione di instabilità o nota problemi alla vista dopo aver assunto Levitra, non guidi né azioni strumenti o macchinari.

3. COME PRENDERE LEVITRA

Prenda sempre Levitra seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista. La dose abituale è 10 mg.

Prenda una compressa di Levitra circa 25-60 minuti prima dell'attività sessuale. Se è sessualmente stimolato, potrà avere un'erezione già dopo 25 minuti e fino a quattro-cinque ore dall'assunzione di Levitra.

- Deglutisca una compressa con un bicchiere d'acqua
- Non usi Levitra più di una volta al giorno.

Se ha l'impressione che l'effetto di Levitra sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico. Questi potrà consigliarle una dose diversa, sulla base dell'effetto che il medicinale ha su di lei.

Se prende più Levitra di quanto deve

I pazienti che prendono una quantità eccessiva di Levitra possono avere più effetti indesiderati o dolore lombare intenso. Se prende più Levitra di quanto deve, consulti il medico.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Levitra può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti sono per lo più lievi o moderati. La probabilità che si verifichi un effetto indesiderato è descritta dalle seguenti categorie:

Molto comune (*interessa più di 1 utilizzatore su 10*)

- Mal di testa
- Arrossamento.

Comune (*interessa da 1 a 10 utilizzatori su 100*)

- Cattiva digestione
- Malessere (*nausea*)
- Senso di vertigine
- Naso chiuso o che cola

Non comune (*interessa da 1 a 10 utilizzatori su 1000*)

- Sensibilità della pelle alla luce solare
- Pressione del sangue alta o bassa
- Mal di schiena o dolore muscolare
- Effetti sulla visione
- Occhi arrossati o lacrimazione abbondante
- Eruzione cutanea
- Sonnolenza
- Alterazione degli esami del sangue relativi alla funzione del fegato
- Aumento dei livelli ematici dell'enzima muscolare (creatin-fosfochinasi)
- Affanno
- Battito cardiaco accelerato o cuore con battito martellante
- Sanguinamenti dal naso
- Gonfiore del viso

Raro (*interessa da 1 a 10 utilizzatori su 10.000*)

- Svenimento
- Rigidità muscolare
- Aumento della pressione oculare (glaucoma)
- Erezioni prolungate o dolorose
- Reazione allergica
- Effetti sul cuore (come l'angina)

- Ansia
- Senso di costrizione alla gola (edema della laringe)
- Temporanea perdita di memoria (come l'amnesia globale transitoria)
- Convulsione

Alcuni pazienti hanno accusato parziale ed improvvisa diminuzione o perdita della vista, da uno o da entrambi gli occhi, temporanea o permanente.

E' stata segnalata un'improvvisa diminuzione o perdita dell'udito.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE LEVITRA

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Levitra dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Levitra

- Il principio attivo è vardenafil. Ogni compressa contiene 10 mg di vardenafil (come cloridrato triidrato).
- Gli eccipienti delle compresse sono:
Nucleo della compressa: crospovidone, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra.
Film di rivestimento: macrogol 400, ipromellosa, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172), ferro ossido rosso (E172).

Descrizione dell'aspetto di Levitra e contenuto della confezione

Levitra 10 mg si presenta sotto forma di compresse rivestite con film di colore arancio, marcate con la croce BAYER da un lato e il dosaggio (10) dall'altro. Sono disponibili confezioni da 2, 4, 8 o 12 compresse in blister. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore:

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Germania.

Produttore: Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Germania.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Bayer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Luxembourg/Luxemburg

Bayer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел.: +359 02 81 401 01

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.: +36-1-487-4100

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: +420 2 22001111

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Norge

Bayer AS
Tlf:+47 24 11 18 00

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 6676900
Estonia@GSK.com

Österreich

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

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

Polska

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

España

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

Portugal

Bayer Portugal S.A.
Tel: +351-21-416 42 00

France

Bayer Santé
Tél: +33-3 - 20 20 80 80

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: +4021 3028 208

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (0)2 48261111

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 74 77 47

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: +371-67312687

United Kingdom

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

Lietuva

UAB "GlaxoSmithKline Lietuva"
Tel: +370 5 264 90 00

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta nel

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Levitra 20 mg compresse rivestite con film Vardenafil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Levitra e a che cosa serve
2. Prima di prendere Levitra
3. Come prendere Levitra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Levitra
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È LEVITRA E A CHE COSA SERVE

Levitra appartiene a un gruppo di medicinali usati per curare la difficoltà a raggiungere o mantenere un'erezione (disfunzione erettile).

A proposito di difficoltà di erezione

Almeno un uomo su dieci ha occasionalmente difficoltà a raggiungere o mantenere un'erezione. Può dipendere da cause fisiche o psicologiche o da una combinazione delle due. Qualunque sia la causa, non viene trattenuta nel pene una quantità di sangue sufficiente a consentire e mantenere l'erezione, a causa di modificazioni dei muscoli e dei vasi sanguigni.

Come funziona Levitra

Levitra funziona solo in presenza di stimolazione sessuale. Il medicinale riduce l'azione della sostanza chimica presente nell'organismo, che fa cessare l'erezione. Levitra consente di raggiungere e mantenere l'erezione abbastanza a lungo da poter concludere in modo soddisfacente il rapporto sessuale.

2. PRIMA DI PRENDERE LEVITRA

Non prenda Levitra

- Se è allergico (ipersensibile) al vardenafil o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Levitra. Vedere gli eccipienti nel paragrafo 6. I segni di una reazione allergica comprendono eruzione cutanea, prurito, gonfiore del viso o delle labbra e affanno.
- Se sta prendendo medicinali contenenti nitrati, come il glicerolo trinitrato per l'angina, oppure fonti di ossido di azoto, come il nitrito di amile. Prendere questi medicinali assieme a Levitra potrebbe alterare in modo pericoloso la pressione sanguigna.
- Se sta prendendo ritonavir o indinavir, medicinali per l'HIV.
- Se ha più di 75 anni di età ed è in terapia con ketoconazolo o itraconazolo, medicinali antifungini
- Se ha gravi problemi di cuore o di fegato
- Se è in dialisi renale
- Se ha avuto recentemente un ictus o un attacco di cuore
- Se ha, o ha avuto, la pressione bassa

- Se la sua famiglia ha una storia di malattie degenerative degli occhi (come la *retinite pigmentosa*)
- Se in passato ha avuto una condizione caratterizzata da perdita della vista dovuta a danno del nervo ottico per insufficiente apporto di sangue, conosciuta come neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION)

Faccia particolare attenzione con Levitra

- Se ha disturbi di cuore. Per lei può essere rischiosa l'attività sessuale
- Se soffre di battito cardiaco irregolare (aritmia cardiaca) o malattie cardiache ereditarie che modificano l'elettrocardiogramma
- Se ha una condizione fisica che determina alterazioni della forma del pene. Fra queste vi sono condizioni chiamate *angolazione, malattia di Peyronie e fibrosi dei corpi cavernosi*
- Se ha una malattia che può provocare erezioni persistenti (priapismo), come l'*anemia falciforme, il mieloma multiplo o la leucemia*
- Se ha ulcere allo stomaco (chiamate anche ulcere *gastriche o peptiche*)
- Se ha un disturbo emorragico (come l'*emofilia*)
- Se sta usando altri trattamenti per le difficoltà di erezione
- Se osserva un'improvvisa diminuzione o perdita della vista interrompa l'assunzione di Levitra e contatti immediatamente il medico.

Levitra è indicato per gli uomini di almeno 18 anni di età.

Non è destinato all'impiego da parte di donne, bambini o ragazzi al di sotto dei 18 anni.

Uso di Levitra con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta usando o ha recentemente usato qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Di solito Levitra va bene con la maggior parte dei medicinali. Alcuni però possono dare dei problemi, particolarmente questi:

- Nitrati, medicinali per l'angina, o fonti di ossido di azoto come il nitrito di amile. Assumere questi medicinali assieme a Levitra potrebbe alterare in modo pericoloso la pressione sanguigna. *Non prenda Levitra e consulti un medico*
- Medicinali per il trattamento dell'aritmia, quali chinidina, procainamide, amiodarone o sotalolo
- Ritonavir o indinavir, medicinali per l'HIV. *Non prenda Levitra e consulti un medico*
- Ketoconazolo o itraconazolo, medicinali anti-fungini
- Eritromicina o claritromicina, antibiotici macrolidi
- Alfa-bloccanti, un tipo di medicinali utilizzati per il trattamento della pressione sanguigna alta e dell'ingrossamento della prostata (come l'iperplasia prostatica benigna)

Assunzione di Levitra con cibi e bevande

- Può assumere Levitra con o senza cibo – ma preferibilmente non dopo un pasto pesante o ricco di grassi dato che questo può ritardarne l'effetto.
- Non beva succo di pompelmo quando prende Levitra. Può interferire con l'effetto del farmaco.
- Le bevande alcoliche possono peggiorare le difficoltà di erezione.

Gravidanza e allattamento

Levitra non è destinato all'impiego da parte delle donne.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

In alcune persone Levitra potrebbe provocare senso di vertigine o alterare la visione. Se avverte una sensazione di instabilità o nota problemi alla vista dopo aver assunto Levitra, non guidi né azioni strumenti o macchinari.

3. COME PRENDERE LEVITRA

Prenda sempre Levitra seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista. La dose abituale è 10 mg.

Prenda una compressa di Levitra circa 25-60 minuti prima dell'attività sessuale. Se è sessualmente stimolato, potrà avere un'erezione già dopo 25 minuti e fino a quattro-cinque ore dall'assunzione di Levitra.

- Deglutisca una compressa con un bicchiere d'acqua
- Non usi Levitra più di una volta al giorno.

Se ha l'impressione che l'effetto di Levitra sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico. Questi potrà consigliarle una dose diversa, sulla base dell'effetto che il medicinale ha su di lei.

Se prende più Levitra di quanto deve

I pazienti che prendono una quantità eccessiva di Levitra possono avere più effetti indesiderati o dolore lombare intenso. Se prende più Levitra di quanto deve, consulti il medico.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Levitra può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti sono per lo più lievi o moderati. La probabilità che si verifichi un effetto indesiderato è descritta dalle seguenti categorie:

Molto comune (*interessa più di 1 utilizzatore su 10*)

- Mal di testa
- Arrossamento

Comune (*interessa da 1 a 10 utilizzatori su 100*)

- Cattiva digestione
- Malessere (*nausea*)
- Senso di vertigine
- Naso chiuso o che cola

Non comune (*interessa da 1 a 10 utilizzatori su 1000*)

- Sensibilità della pelle alla luce solare
- Pressione del sangue alta o bassa
- Mal di schiena o dolore muscolare
- Effetti sulla visione
- Occhi arrossati o lacrimazione abbondante
- Eruzione cutanea
- Sonnolenza
- Alterazione degli esami del sangue relativi alla funzione del fegato
- Aumento dei livelli ematici dell'enzima muscolare (creatin-fosfochinasi)
- Affanno
- Battito cardiaco accelerato o cuore con battito martellante
- Sanguinamenti dal naso
- Gonfiore del viso

Raro (*interessa da 1 a 10 utilizzatori su 10.000*)

- Svenimento
- Rigidità muscolare
- Aumento della pressione oculare (glaucoma)
- Erezioni prolungate o dolorose
- Reazione allergica
- Effetti sul cuore (come l'angina)

- Ansia
- Senso di costrizione alla gola (edema della laringe)
- Temporanea perdita di memoria (come l'amnesia globale transitoria)
- Convulsione

Alcuni pazienti hanno accusato parziale ed improvvisa diminuzione o perdita della vista, da uno o da entrambi gli occhi, temporanea o permanente.

E' stata segnalata un'improvvisa diminuzione o perdita dell'udito.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE LEVITRA

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Levitra dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Levitra

- Il principio attivo è vardenafil. Ogni compressa contiene 20 mg di vardenafil (come cloridrato triidrato).
- Gli eccipienti delle compresse sono:
Nucleo della compressa: crospovidone, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra.
Film di rivestimento: macrogol 400, ipromellosa, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172), ferro ossido rosso (E172).

Descrizione dell'aspetto di Levitra e contenuto della confezione

Levitra 20 mg si presenta sotto forma di compresse rivestite con film di colore arancio, marcate con la croce BAYER da un lato e il dosaggio (20) dall'altro. Sono disponibili confezioni da 2, 4, 8 o 12 compresse in blister. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore:

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Germania.

Produttore: Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Germania.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Bayer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Luxembourg/Luxemburg

Bayer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел.: +359 02 81 401 01

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.: +36-1-487-4100

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: +420 2 22001111

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Norge

Bayer AS
Tlf:+47 24 11 18 00

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 6676900
Estonia@GSK.com

Österreich

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

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

Polska

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

España

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

Portugal

Bayer Portugal S.A.
Tel: +351-21-416 42 00

France

Bayer Santé
Tél: +33-3 - 20 20 80 80

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: +4021 3028 208

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (0)2 48261111

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 74 77 47

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: +371-67312687

United Kingdom

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

Lietuva

UAB "GlaxoSmithKline Lietuva"
Tel: +370 5 264 90 00

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta nel

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>