

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levitra 5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 5 mg vardenafil (som hydrokloridtrihydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Orange runda tabletter märkta med BAYER-korset på ena sidan och "5" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vuxna män med erektil dysfunktion. Erekttil dysfunktion är en oförmåga att få eller bibehålla en erektion tillräcklig för en tillfredsställande sexuell aktivitet.

För att Levitra skall vara effektivt krävs sexuell stimulering.

Levitra skall inte användas av kvinnor.

4.2 Dosering och administreringsätt

Användning hos vuxna män

Den rekommenderade dosen är 10 mg, att tas vid behov cirka 25 till 60 minuter före sexuell aktivitet. Beroende på effekt och tolerans kan dosen ökas till 20 mg eller minskas till 5 mg. Rekommenderad maximaldos är 20 mg. Högst en dos per dygn skall tas. Levitra kan tas med eller utan föda. Effekten kan bli fördröjd om tabletten tas i samband med en fettrik måltid (se avsnitt 5.2).

Användning hos äldre män

Eftersom clearance för vardenafil är nedsatt hos äldre patienter (se avsnitt 5.2) skall en initial dos på 5 mg användas. Beroende på effekt och tolerans kan dosen ökas till 10 mg och 20 mg.

Användning hos barn och ungdomar

Levitra är inte avsett för personer under 18 år. Det finns ingen relevant indikation för användning av Levitra till barn.

Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion

En startdos på 5 mg bör övervägas för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A-B). Beroende på tolerans och effekt kan dosen därefter ökas. Den rekommenderade maximaldosen till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) är 10 mg (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min), bör en startdos på 5 mg övervägas. Beroende på tolerans och effekt, kan dosen ökas till 10 mg och 20 mg.

Användning hos patienter med annan mediciner

Vid användning i kombination med CYP3A4-hämmare som erytromycin eller klaritromycin bör dosen vardenafil inte överskrida 5 mg (se avsnitt 4.5).

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Samtidigt intag av vardenafil och nitrater eller kvävoxid-donatorer (såsom amylnitrit) i någon form är kontraindicerat (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Levitra är kontraindicerat hos patienter som har förlorat synen på ett öga på grund av icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION), oavsett om denna händelse var förenad med tidigare exponering av PDE5-hämmare eller inte (se avsnitt 4.4).

Medel för behandling av erektil dysfunktion ska i allmänhet inte användas av män för vilka sexuell aktivitet avråds (t ex patienter med svår kardiovaskulär sjukdom såsom instabil angina eller svår hjärtsvikt [New York Heart Association III eller IV]).

Säkerheten för vardenafil har inte studerats vid användning i följande grupper av patienter, och användning är därför kontraindicerad tills ytterligare information finns tillgänglig:

- gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C),
- terminal njursjukdom som kräver dialys,
- hypotension (blodtryck <90/50 mm Hg),
- nyligen genomgången stroke eller hjärtinfarkt (inom de senaste 6 månaderna),
- instabil angina och känd hereditär degenerativ näthinnesjukdom såsom retinitis pigmentosa.

Samtidig användning av vardenafil och de starka CYP3A4-hämmarna ketokonazol och itrakonazol (orala beredningsformer) är kontraindicerat till män äldre än 75 år.

Samtidig användning av vardenafil med HIV-proteashämmare såsom ritonavir och indinavir är kontraindicerat, eftersom dessa är mycket starka hämmare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Innan farmakologisk behandling övervägs, skall en anamnes upptas och en klinisk undersökning göras för att diagnostisera erektil dysfunktion och fastställa möjliga bakomliggande orsaker.

Innan någon behandling för erektil dysfunktion inleds skall behandlande läkare bedöma patientens kardiovaskulära status, då det finns en viss kardiell risk kopplad till sexuell aktivitet (se avsnitt 4.3). Vardenafil har vasodilaterande egenskaper, som ger lätt och övergående blodtryckssänkning (se avsnitt 5.1). Patienter med utflödeshinder i vänster kammare t ex aortastenosen och idiopatisk hypertrofisk subvalvulär aortastenosen, kan vara känsliga för effekten av vasodilaterare inklusive typ 5-fosfodiesterashämmare.

Medel för behandling av erektil dysfunktion skall användas med försiktighet till patienter med anatomisk deformation av penis (såsom vinkling, fibros i corpus cavernosum eller Peyronies

sjukdom), eller till patienter med tillstånd som kan predisponera för priapism (såsom sicklecellanemi, multipelt myelom eller leukemi).

Säkerhet och effekt hos kombinationer av vardenafil och andra behandlingar mot erektil dysfunktion har inte studerats. Därför rekommenderas inte användning av sådana kombinationer.

Samtidig användning av alfa-receptorblockerare och vardenafil kan leda till hypotension hos en del patienter eftersom båda är vasodilaterare. Samtidig användning av vardenafil skall endast påbörjas om patienten är välinställd i sin terapi med alfa-receptorblockerare. Hos de patienter som är stabila på behandling med alfa-receptorblockerare bör vardenafil initieras med den lägsta rekommenderade startdosen på 5 mg. Vardenafil kan administreras tillsammans med tamsulosin oberoende av tidpunkt. Med andra alfa-receptorblockerare bör separation av doserna övervägas när vardenafil förskrivs samtidigt (se avsnitt 4.5). Hos de patienter som redan tar en optimerad dos vardenafil bör terapi med alfa-receptorblockerare initieras med lägsta dos. Stegvis ökning av dosen alfa-receptorblockerare kan leda till ytterligare sänkning av blodtrycket hos patienter som tar vardenafil.

Samtidig användning av vardenafil och starka CYP3A4-hämmare såsom itraconazol och ketokonazol (orala beredningsformer) bör undvikas eftersom mycket höga plasmakoncentrationer av vardenafil har uppnåtts när läkemedlen kombinerats (se avsnitt 4.5 och 4.3).

Dosjustering av vardenafil kan bli nödvändig om man samtidigt ger måttliga CYP3A4-hämmare som erytromycin och klaritromycin (se avsnitt 4.5 och 4.2).

Samtidigt intag av grapefruktjuice förväntas öka plasmakoncentrationen av vardenafil. Kombinationen bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Enstaka orala doser av 10 mg och 80 mg vardenafil har visat sig förlänga QTc-intervallet med ett medelvärde av 8 msec och 10 msec för respektive dos. Enstaka doser av 10 mg vardenafil administrerat samtidigt med 400 mg gatifloxacin, en substans med jämförbar QT-effekt, visade också en additiv QTc-effekt på 4 msec jämfört med respektive substans för sig. Den kliniska betydelsen av dessa QT-fynd är inte känd (se avsnitt 5.1).

Den kliniska relevansen av denna upptäckt är oklar och kan inte generaliseras till alla patienter under alla förhållanden, eftersom det beror på de individuella riskfaktorerna och dispositionen hos varje patient vid varje tillfälle. Läkemedel som kan förlänga QTc-intervall, inklusive vardenafil, bör helst undvikas till patienter med relevanta riskfaktorer, till exempel hypokalemi; kongenital QT-förlängning; samtidig administrering av antiarytmiska läkemedel i klass 1A (till exempel kinidin, prokainamid), eller klass III (till exempel amiodaron, sotalol).

Synstörningar och fall av icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION) har rapporterats i samband med användandet av Levitra och andra PDE5-hämmare. Patienten skall ges råd om att i händelse av plötslig synstörning sluta ta Levitra och rådfråga läkare omedelbart (se avsnitt 4.3).

In vitro studier på humana trombocyter visar att vardenafil inte ensamt har någon aggregationshämmande effekt, men vid höga (över terapeutiska) koncentrationer förstärker vardenafil den aggregationshämmande effekten av kvävoxid-donatorn natriumnitroprussid. I humanstudier hade vardenafil inte någon effekt på blödningstiden ensamt eller i kombination med acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5). Det finns ingen information angående säkerhet vid administrering av vardenafil till patienter med blödningsrubbningar eller aktivt peptiskt ulcus. Vardenafil skall därför ges till dessa patienter först efter noggrann risk-nytta-bedömning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på vardenafil

In vitro studier:

Vardenafil metaboliseras övervägande av leverenzymerna via cytokrom P450 (CYP) isoformen 3A4 med viss medverkan från CYP3A5 och isoformer av CYP2C. Därför kan hämmare av dessa isoenzymer minska clearance för vardenafil.

In vivo studier:

Samtidig administrering av HIV-proteashämmaren indinavir (800 mg 3 gånger dagligen), en stark CYP3A4-hämmare, och vardenafil (10 mg) resulterade i en 16-faldig ökning av AUC för vardenafil och en 7-faldig ökning i C_{max} för vardenafil. Efter 24 timmar hade plasmanivåerna av vardenafil sjunkit till cirka 4% av den maximala plasmanivån (C_{max}) av vardenafil.

Vid samtidig administrering av vardenafil 5 mg och ritonavir (600 mg två gånger dagligen) blev resultatet, en 13-faldig ökning av C_{max} för vardenafil och en 49-faldig ökning av AUC_{0-24} för vardenafil. Interaktionen är en konsekvens av att levermetabolismen för Levitra blockeras av ritonavir, en mycket stark CYP3A4-hämmare, vilken också hämmar CYP2C9. Ritonavir förlängde signifikant halveringstiden för Levitra till 25,7 timmar (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av ketokonazol (200 mg), en stark CYP3A4-hämmare, och vardenafil (5 mg) resulterade i en 10-faldig ökning av AUC för vardenafil och en 4-faldig ökning av C_{max} för vardenafil (se avsnitt 4.4).

Trots att specifika interaktionsstudier inte utförts, kan samtidig användning av andra starka CYP3A4-hämmare (såsom itraconazol) förväntas ge upphov till vardenafilnivåer i plasma jämförbara med de som uppnåddes med ketokonazol. Samtidig användning av vardenafil och starka CYP3A4-hämmare såsom itraconazol och ketokonazol (oral användning) skall undvikas (se avsnitt 4.3 och 4.4). Hos män äldre än 75 år är samtidig användning av vardenafil med itraconazol eller ketokonazol kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), en CYP3A4-hämmare, och vardenafil (5 mg) resulterade i en ökning av AUC för vardenafil med 4 gånger och en trefaldig ökning av C_{max} . Även om en specifik interaktionsstudie inte har genomförts, kan samtidig administrering av klaritromycin förväntas ge likartade effekter på AUC och C_{max} för vardenafil. Vid användning i kombination med en måttlig CYP3A4-hämmare som erytromycin eller klaritromycin kan dosjustering av vardenafil behövas (se avsnitt 4.2 och 4.4). Cimetidin (400 mg två gånger dagligen), en ospecifik cytokrom P450-hämmare, hade ingen effekt på vardenafilns AUC och C_{max} vid samtidig administrering med vardenafil (20 mg) hos friska frivilliga försökspersoner.

Grapefruktjuice som är en svag hämmare av CY

Effekter av vardenafil på andra läkemedel

Det finns inga data avseende interaktion mellan

Vardenafil (10 mg) förstärkte inte den av acetylsalicylsyra (2 x 81 mg) förlängda blödningstiden.

4.6 Graviditet och amning

Levitra skall inte användas av kvinnor. Inga studier av vardenafil har utförts på gravida kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Då yrsel och synstörningar rapporterats i kliniska prövningar med vardenafil bör patienter vara uppmärksamma på hur de reagerar på Levitra innan de kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Mer än 9500 patienter har fått Levitra i kliniska prövningar. Biverkningarna var generellt övergående och lätta till måttliga i svårighetsgrad. De vanligaste rapporterade biverkningarna som förekommer hos $\geq 10\%$ av patienterna är huvudvärk och flush.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Följande biverkningar har rapporterats:

Klassificering av organsystem	Mycket vanlig ($\geq 1/10$)	Vanlig ($\geq 1/100$ och $< 1/10$)	Mindre vanlig ($\geq 1/1000$ och $< 1/100$)*	Sällsynt ($\geq 1/10000$ och $< 1/1000$)*	Okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data)
Immunsystemet				Överkänslighet	
Psykiska störningar				Ångest	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Somnolens	Syncope Krampanfall Transitorisk global amnesi	
Ögon inkl. relaterade undersökningar			Ökad lakrimation Synrubbingar (inkl. ökad känslighet för ljus) Kromatopsi Konjunktivit Dimsyn	Ökat intraokulärt tryck	Icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati Synstörning
Öron och balansorgan					Plötsligt hörselbortfall*
Hjärtat inkl. relaterade undersökningar			Takykardi Palpitationer	Angina pectoris Myokardis kemi	Hjärtinfarkt
Blodkärl inkl. relaterade undersökningar	Flush		Hypertension Hypotension Ortostatism		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Nästäppa	Dyspné Epistaxis	Larynxödem	

Klassificering av organsystem	Mycket vanlig (≥1/10)	Vanlig (≥1/100 och <1/10)	Mindre vanlig (≥1/1000 och <1/100)*	Sällsynt (≥1/10000 och <1/1000)*	Okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data)
Magtarmkanalen inkl. relaterade undersökningar		Dyspepsi Illamående	Onormala levervärden Förhöjt γ -GT		
Hud och subkutan vävnad			Fotosensitivitetsreaktion Ansiktsödem Utslag		
Muskuloskeletala systemet och bindväv inkl. relaterade undersökningar			Förhöjt blodkreatin-fosfokinas Myalgi Ryggont	Muskel-stelhet	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Priapism Förlängda eller smärtsamma erektioner	

*För biverkningar rapporterade hos <1% av patienterna, anges endast de som ger anledning till särskild uppmärksamhet, på grund av deras möjliga samband med allvarliga sjukdomstillstånd eller på grund av annan klinisk relevans.

** Plötslig hörselnedsättning eller dövhet har i enstaka fall efter marknadsföring och i kliniska studier rapporterats vid användning av PDE5-hämmare, inklusive vardenafil.

Rapporter efter godkännandet av ett annat läkemedel i denna klass: Blodkärl: Efter godkännandet av ett annat läkemedel i denna klass har det rapporterats ett tidssamband mellan intag av detta läkemedel, och uppträdandet av allvarliga kardiovaskulära händelser, som inkluderar cerebrovaskulär blödning, plötslig hjärtöd, transitorisk ischemisk attack, instabil angina och ventrikulär arytmi.

4.9 Överdoser

I endosstudier på friska frivilliga tolererades doser upp till och med 80 mg per dygn utan att allvarliga biverkningar visades.

När vardenafil gavs i högre doser och oftare än rekommenderat (40 mg två gånger dagligen) rapporterades fall av allvarlig ryggsmärta. Detta hade inget samband med muskeltoxicitet eller neurologisk toxicitet.

Vid överdosering skall sedvanliga understödjande åtgärder vidtagas efter behov. Njurdialys förväntas inte öka clearance, eftersom vardenafil i hög grad är bundet till plasmaproteiner och inte i nämnvärd utsträckning utsöndras i urinen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel vid erektil dysfunktion, ATC-kod G04BE09

Vardenafil är en peroral behandling för förbättring av erektil funktion hos män med erektil dysfunktion. Vid naturliga förhållanden, det vill säga med sexuell stimulering, återupprättas nedsatt erektil funktion genom att öka blodflödet till penis.

Erektion av penis är en hemodynamisk process. Vid sexuell stimulering frisätts kväioxid. Detta aktiverar enzymet guanylatcyklas vilket resulterar i en ökad nivå cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP)

i corpus cavernosum. Detta ger i sin tur relaxation av glatt muskulatur, vilket tillåter ökat inflöde av blod i penis. Nivån av cGMP regleras av synteshastigheten via guanylatcyklas och av nedbrytningshastigheten via cGMP-hydrolyserande fosfodiesteraser (PDE-enzym).

Vardenafil är en stark och selektiv hämmare av cGMP-specifikt fosfodiesteras typ 5 (PDE5), det mest betydelsefulla PDE-enzymet i human corpus cavernosum. Vardenafil ökar kraftigt effekten av endogent kväioxid i corpus cavernosum genom att hämma PDE5. När kväioxid frisätts som svar på sexuell stimulering resulterar vardenafils hämning av PDE5 i ökade nivåer av cGMP i corpus cavernosum. Sexuell stimulering krävs därför för att få fram vardenafils gynnsamma terapeutiska effekter.

In vitro studier har visat att vardenafil hämmar PDE5 kraftigare än andra kända fosfodiesterasenzym (>15 gånger i förhållande till PDE6, >130 gånger i förhållande till PDE1, >300 gånger i förhållande till PDE11, och >1000 gånger i förhållande till PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 och PDE10).

I en pletysmografistudie (RigiScan), åstadkom vardenafil 20 mg, erektioner som ansågs tillräckliga för penetration (60% rigiditet enligt RigiScan) hos vissa män så tidigt som 15 minuter efter dosintag. Försökspersonernas samlade respons på vardenafil blev statistiskt signifikant jämfört med placebo 25 minuter efter dosintaget.

Vardenafil ger lätt och övergående sänkning av blodtrycket vilket i majoriteten av fallen, inte ger några kliniska effekter. Den genomsnittliga maximala sänkningen av systoliskt blodtryck (liggande) var jämfört med placebo -6,9 mm Hg för 20 mg och -4,3 mm Hg för 40 mg vardenafil. Dessa effekter är förenliga med de vasodilaterande effekterna av PDE5-hämmarna och beror förmodligen på ökade cGMP-nivåer i glatta muskelceller i blodkärlen.

Enstaka och upprepade perorala doser av vardenafil upp till 40 mg gav inte några kliniskt relevanta förändringar av EKG hos friska frivilliga manliga försökspersoner.

En endos, dubbel-blind, cross-over, randomiserad studie på 59 friska män, jämförde effekterna på QT-intervallet av vardenafil (10 mg och 80 mg), sildenafil (50 mg och 400 mg) och placebo. Moxifloxacin (400 mg) inkluderades som en aktiv intern kontroll. Effekter på QT-intervallet mättes 1 timme efter dosintag (genomsnittligt Tmax för vardenafil). Det primära målet för denna studie var att utesluta en effekt större än 10 msec (det vill säga att visa brist på effekt) på QTc-intervall med en enstaka oral dos av 80 mg vardenafil jämfört med placebo, uppmätt som förändring i Fridericia's beräkningsformel ($QTcF = QT/RR^{1/3}$) vid tidpunkten 1 timme efter dosering, jämfört med utgångsvärde. Resultaten för vardenafil visade en ökning på QTc (Fridericia) på 8 msec (90% CI: 6-9) och 10 msec (90% CI: 8-11) vid 10 och 80 mg doser jämfört med placebo och en ökning av QTci på 4 msec (90% CI: 3-6) och 6 msec (90% CI: 4-7) vid 10 och 80 mg doser jämfört med placebo. Vid Tmax, låg endast förändringen på QTcF-medelvärdet för vardenafil utanför det studiegrundade gränsvärdet (medel 10 msec, 90% CI (8-11)). Vid användning av den individuella korrektionsformeln, hamnade inget av dessa värden utanför gränsvärdet.

I en separat studie efter marknadsföring på 44 friska frivilliga gavs enstaka doser av 10 mg vardenafil eller 50 mg sildenafil samtidigt med 400 mg gatifloxacin, en substans med jämförbar QT-effekt. Både för vardenafil och sildenafil ökade Fridericia QTc-effekten med 4 msec (vardenafil) respektive 5 msec (sildenafil) jämfört med vardera substans för sig. Den faktiska kliniska betydelsen av dessa QT-förändringar är inte känd.

Ytterligare information om kliniska prövningar

I kliniska prövningar har vardenafil givits till över 3750 män med erektil dysfunktion (ED) i åldrarna 18-89 år, varav många hade flera andra sjukdomstillstånd. Över 1630 patienter har behandlats med Levitra i sex månader eller längre. Av dessa, har över 730 behandlats i ett år eller längre. Följande patientgrupper var representerade: äldre (22%), patienter med högt blodtryck (35%), diabetes mellitus (29%), ischemisk hjärtsjukdom och andra kardiovaskulära sjukdomar (7%), kronisk lungsjukdom (5%), hyperlipidemi, (22%), depression (5%), total prostatektomi (9%). Följande grupper var inte lika väl representerade i kliniska prövningar: äldre (>75 år 2,4%), och patienter med vissa kardiovaskulära

tillstånd (se avsnitt 4.3). Inga kliniska prövningar har utförts på patienter med sjukdomar i CNS (förutom ryggmärgsskada), patienter med allvarlig njur- eller leverfunktionsnedsättning, bäckenkirurgi (undantag prostatektomi med bevarad nervfunktion) eller patienter som genomgått trauma eller strålbehandling eller de som har nedsatt sexuell lust eller anatomisk deformation av penis.

Genomgående i de pivotala studierna resulterade behandling med vardenafil i en förbättring av erektil funktion jämfört med placebo. Bland de få patienter som försökte sig på samlag upp till 4-5 timmar efter dosintag var frekvensen lyckad penetration och bibehållande av erektionen genomgående större än för placebo.

I studier med fasta doser hos en bred population av män med erektil dysfunktion, upplevde 68% (5 mg), 76% (10 mg) och 80% (20 mg) av patienterna att penetrationen var lyckad (SEP 2) jämfört med 49% för placebo under en tre månaders studieperiod. Förmågan att behålla erektionen (SEP 3) hos denna breda ED-population angavs till 53% (5 mg), 63% (10 mg) och 65% (20 mg) jämfört med 29% för placebo.

I poolade data från de större effektstudierna, var andelen patienter som fått vardenafil och för vilka penetration lyckats följande: psykogen erektil dysfunktion (77-87%), kombinerad erektil dysfunktion (69-83%), organisk erektil dysfunktion (64-75%), äldre (52-75%), ischemisk hjärtsjukdom (70-73%), hyperlipidemi (62-73%), kronisk lungsjukdom (74-78%), depression (59-69%), och patienter som samtidigt behandlades med antihypertensiva medel (62-73%).

I en klinisk prövning på patienter med diabetes mellitus, förbättrade vardenafil jämfört med placebo signifikant poängställningen för erektil funktionsdomän, förmågan att få och bibehålla en erektion tillräckligt länge för att genomföra samlag och styvhet i penis vid vardenafildoser på 10 och 20 mg. Svarefrekvensen för förmåga att få och bibehålla erektion var 61% respektive 49% för 10 mg, och 64% respektive 54% för 20 mg vardenafil jämfört med 36% respektive 23% för placebo för patienter som genomförde tre månaders behandling.

I en klinisk prövning på prostatektomerade patienter förbättrade vardenafil jämfört med placebo signifikant poängställningen för erektil funktionsdomän, förmågan att få och bibehålla en erektion tillräckligt länge för att genomföra samlag och styvhet i penis vid vardenafildoser på 10 och 20 mg. Svarefrekvensen för förmåga att få och bibehålla en erektion var 47% respektive 37% för 10 mg, och 48% respektive 34% för 20 mg vardenafil jämfört med 22% respektive 10% för placebo för patienter som genomförde tre månaders behandling.

I en klinisk prövning med flexibel dosering på patienter med ryggmärgsskada förbättrade vardenafil signifikant poängställningen för erektil funktionsdomän, förmågan att få och bibehålla en erektion tillräckligt länge för att genomföra samlag och styvhet i penis jämfört med placebo. Antalet patienter som återgick till normal poängställning i IIEF-domänen (>26) var 53% för vardenafil jämfört med 9% för placebo. Svarefrekvenserna för förmåga att få och bibehålla en erektion var 76% och 59% för vardenafil jämfört med 41% och 22% för placebo för patienter som fullföljde tre månaders behandling. Skillnaderna var kliniskt och statistiskt signifikanta ($p < 0.001$).

Säkerhet och effekt av vardenafil kvarstod i långtidsstudier.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Vardenafil absorberas snabbt med maximala plasmakoncentrationer hos en del män så tidigt som 15 minuter efter peroralt intag. Maximala plasmakoncentrationer uppnås emellertid i 90% av fallen mellan 30 och 120 minuter (median 60 minuter) efter peroralt dosintag i fastande tillstånd. Den genomsnittliga absoluta orala biotillgängligheten är 15%. Efter peroral dosering med vardenafil ökar AUC och C_{max} nästan proportionellt med dosen över det rekommenderade dosintervallet (5-20 mg).

När vardenafil tas tillsammans med en fettrik måltid (57% fettinnehåll), reduceras absorptionshastigheten med en höjning av medianvärdet för T_{max} med en timme och en genomsnittlig sänkning av C_{max} med 20%. AUC för vardenafil påverkas inte. Efter en måltid som innehåller 30% fett är hastigheten och graden av absorption för vardenafil (T_{max} , C_{max} och AUC) oförändrad jämfört med administrering i fastande tillstånd.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state för vardenafil är 208 l, vilket tyder på distribution ut i vävnaderna. Vardenafil och den viktigaste cirkulerande metaboliten (M1) är i hög grad bundet till plasmaproteiner (cirka 95% för vardenafil eller M1). För vardenafil såväl som för M1 är proteinbindningen oberoende av den totala läkemedelskoncentrationen.

Baserat på mätningar av vardenafil i sädesvätska från friska försökspersoner 90 minuter efter dosintag, förekommer inte mer än 0,00012% av given dos i sädesvätskan hos patienter.

Metabolism

Vardenafil metaboliseras främst genom levermetabolism via cytokrom P450 (CYP) isoenzymet 3A4 med viss medverkan av CYP3A5 och isoenzymerna av CYP2C.

Hos människor härrör den viktigaste cirkulerande metaboliten (M1) från desetylering av vardenafil och den metaboliseras vidare med en halveringstid i plasma på cirka 4 timmar. Delar av M1 förekommer i form av glukuronid i systemcirkulationen. Metaboliten M1 uppvisar en selektivitetsprofil för fosfodiesteraser som liknar vardenafil och en *in vitro* styrka gentemot fosfodiesteras 5 på cirka 28% jämfört med vardenafil, vilket ger ett effektbidrag med cirka 7%.

Elimination

Totalt clearance för vardenafil är 56 l/timme vilket medför en terminal halveringstid på cirka 4-5 timmar. Efter peroral administrering utsöndras vardenafil som metaboliter huvudsakligen i faeces (cirka 91-95% av given dos) och i mindre grad i urinen (cirka 2-6% av given dos).

Farmakokinetik hos speciella patientgrupper

Äldre

Leverclearance för vardenafil hos friska äldre försökspersoner (65 år eller över) reducerades jämfört med friska yngre frivilliga (18-45 år). I genomsnitt hade äldre män 52% högre AUC, och 34% högre C_{max} än yngre män (se avsnitt 4.2).

Njurinsufficiens

Hos frivilliga försökspersoner med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min) var farmakokinetiken för vardenafil likartad med den hos en kontrollgrupp med normal njurfunktion. Hos frivilliga med allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance <30 ml/min) ökade medelvärdet för AUC med 21% och medelvärdet för C_{max} minskade med 23%, jämfört med frivilliga utan nedsatt njurfunktion. Ingen statistiskt signifikant korrelation observerades mellan kreatininclearance och vardenafil exponering (AUC och C_{max}) (se avsnitt 4.2). Farmakokinetiken för vardenafil har inte studerats hos patienter som kräver dialys (se avsnitt 4.3).

Leverinsufficiens

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A och B), reduceras clearance för vardenafil i proportion till graden av leverfunktionsnedsättning. Hos patienter med lätt nedsättning av leverfunktionen (Child-Pugh A), ökade medelvärdet för AUC och C_{max} med 17% respektive 22%, jämfört med en kontrollgrupp med friska försökspersoner. Hos patienter med måttlig nedsättning (Child-Pugh B), ökade medelvärdet för AUC och C_{max} med 160% respektive 133%, jämfört med en kontrollgrupp med friska försökspersoner (se avsnitt 4.2). Vardenafil farmakokinetik hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) har inte undersökts (se avsnitt 4.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, reproduktionseffekter, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

krospovidon
magnesiumstearat
mikrokristallin cellulosa
vattenfri, kolloidal kiseldioxid

Filmöverdrag:

makrogol 400
hypromellos
titandioxid (E171)
gul järnoxid (E172)
röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polypropen/Aluminiumfolie blister i kartong med 2, 4, 8, 12 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG,
D-513 68 Leverkusen,
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/248/001-004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 6 mars 2003

Datum för senast förnyat godkännande: 6 mars 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levitra 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 10 mg vardenafil (som hydrokloridtrihydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Orange runda tabletter märkt med BAYER-korset på ena sidan och ”10” på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vuxna män med erektil dysfunktion. Erekttil dysfunktion är en oförmåga att få eller bibehålla en erektion tillräcklig för en tillfredsställande sexuell aktivitet.

För att Levitra skall vara effektivt krävs sexuell stimulering.

Levitra skall inte användas av kvinnor.

4.2 Dosering och administreringsätt

Användning hos vuxna män

Den rekommenderade dosen är 10 mg, att tas vid behov cirka 25 till 60 minuter före sexuell aktivitet. Beroende på effekt och tolerans kan dosen ökas till 20 mg eller minskas till 5 mg. Rekommenderad maximaldos är 20 mg. Högst en dos per dygn skall tas. Levitra kan tas med eller utan föda. Effekten kan bli fördröjd om tabletten tas i samband med en fettrik måltid (se avsnitt 5.2).

Användning hos äldre män

Eftersom clearance för vardenafil är nedsatt hos äldre patienter (se avsnitt 5.2) skall en initial dos på 5 mg användas. Beroende på effekt och tolerans kan dosen ökas till 10 mg och 20 mg.

Användning hos barn och ungdomar

Levitra är inte avsett för personer under 18 år. Det finns ingen relevant indikation för användning av Levitra till barn.

Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion

En startdos på 5 mg bör övervägas för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A-B). Beroende på tolerans och effekt kan dosen därefter ökas. Den rekommenderade maximaldosen till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) är 10 mg (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance <30 ml/min), bör en startdos på 5 mg övervägas. Beroende på tolerans och effekt, kan dosen ökas till 10 mg och 20 mg.

Användning hos patienter med annan mediciner

Vid användning i kombination med CYP3A4-hämmare som erytromycin eller klaritromycin bör dosen vardenafil inte överskrida 5 mg (se avsnitt 4.5).

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Samtidigt intag av vardenafil och nitrater eller kväioxid-donatorer (såsom amylnitrit) i någon form är kontraindicerat (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Levitra är kontraindicerat hos patienter som har förlorat synen på ett öga på grund av icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION), oavsett om denna händelse var förenad med tidigare exponering av PDE5-hämmare eller inte (se avsnitt 4.4).

Medel för behandling av erektil dysfunktion ska i allmänhet inte användas av män för vilka sexuell aktivitet avråds (t ex patienter med svår kardiovaskulär sjukdom såsom instabil angina eller svår hjärtsvikt [New York Heart Association III eller IV]).

Säkerheten för vardenafil har inte studerats vid användning i följande grupper av patienter, och användning är därför kontraindicerad tills ytterligare information finns tillgänglig:

- gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C),
- terminal njursjukdom som kräver dialys,
- hypotension (blodtryck <90/50 mm Hg),
- nyligen genomgången stroke eller hjärtinfarkt (inom de senaste 6 månaderna),
- instabil angina och känd hereditär degenerativ näthinnesjukdom såsom retinitis pigmentosa.

Samtidig användning av vardenafil och de starka CYP3A4-hämmarna ketokonazol och itraconazol (orala beredningsformer) är kontraindicerat till män äldre än 75 år.

Samtidig användning av vardenafil med HIV-proteashämmare såsom ritonavir och indinavir är kontraindicerat, eftersom dessa är mycket starka hämmare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Innan farmakologisk behandling övervägs, skall en anamnes upptas och en klinisk undersökning göras för att diagnostisera erektil dysfunktion och fastställa möjliga bakomliggande orsaker.

Innan någon behandling för erektil dysfunktion inleds skall behandlande läkare bedöma patientens kardiovaskulära status, då det finns en viss kardiell risk kopplad till sexuell aktivitet (se avsnitt 4.3). Vardenafil har vasodilaterande egenskaper, som ger lätt och övergående blodtryckssänkning (se avsnitt 5.1). Patienter med utflödeshinder i vänster kammare t ex aortastenosen och idiopatisk hypertrofisk subvalvulär aortastenosen, kan vara känsliga för effekten av vasodilaterare inklusive typ 5-fosfodiesterashämmare.

Medel för behandling av erektil dysfunktion skall användas med försiktighet till patienter med anatomisk deformation av penis (såsom vinkling, fibros i corpus cavernosum eller Peyronies

sjukdom), eller till patienter med tillstånd som kan predisponera för priapism (såsom sicklecellanemi, multipelt myelom eller leukemi).

Säkerhet och effekt hos kombinationer av vardenafil och andra behandlingar mot erektil dysfunktion har inte studerats. Därför rekommenderas inte användning av sådana kombinationer.

Samtidig användning av alfa-receptorblockerare och vardenafil kan leda till hypotension hos en del patienter eftersom båda är vasodilaterare. Samtidig användning av vardenafil skall endast påbörjas om patienten är välinställd i sin terapi med alfa-receptorblockerare. Hos de patienter som är stabila på behandling med alfa-receptorblockerare bör vardenafil initieras med den lägsta rekommenderade startdosen på 5 mg. Vardenafil kan administreras tillsammans med tamsulosin oberoende av tidpunkt. Med andra alfa-receptorblockerare bör separation av doserna övervägas när vardenafil förskrivs samtidigt (se avsnitt 4.5). Hos de patienter som redan tar en optimerad dos vardenafil bör terapi med alfa-receptorblockerare initieras med lägsta dos. Stegvis ökning av dosen alfa-receptorblockerare kan leda till ytterligare sänkning av blodtrycket hos patienter som tar vardenafil.

Samtidig användning av vardenafil och starka CYP3A4-hämmare såsom itraconazol och ketokonazol (orala beredningsformer) bör undvikas eftersom mycket höga plasmakoncentrationer av vardenafil har uppnåtts när läkemedlen kombinerats (se avsnitt 4.5 och 4.3).

Dosjustering av vardenafil kan bli nödvändig om man samtidigt ger måttliga CYP3A4-hämmare som erytromycin och klaritromycin (se avsnitt 4.5 och 4.2).

Samtidigt intag av grapefruktjuice förväntas öka plasmakoncentrationen av vardenafil. Kombinationen bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Enstaka orala doser av 10 mg och 80 mg vardenafil har visat sig förlänga QTc-intervallet med ett medelvärde av 8 msec och 10 msec för respektive dos. Enstaka doser av 10 mg vardenafil administrerat samtidigt med 400 mg gatifloxacin, en substans med jämförbar QT-effekt, visade också en additiv QTc-effekt på 4 msec jämfört med respektive substans för sig. Den kliniska betydelsen av dessa QT-fynd är inte känd (se avsnitt 5.1).

Den kliniska relevansen av denna upptäckt är oklar och kan inte generaliseras till alla patienter under alla förhållanden, eftersom det beror på de individuella riskfaktorerna och dispositionen hos varje patient vid varje tillfälle. Läkemedel som kan förlänga QTc-intervall, inklusive vardenafil, bör helst undvikas till patienter med relevanta riskfaktorer, till exempel hypokalemi; kongenital QT-förlängning; samtidig administrering av antiarytmiska läkemedel i klass 1A (till exempel kinidin, prokainamid), eller klass III (till exempel amiodaron, sotalol).

Synstörningar och fall av icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION) har rapporterats i samband med användandet av Levitra och andra PDE5-hämmare. Patienten skall ges råd om att i händelse av plötslig synstörning sluta ta Levitra och rådfråga läkare omedelbart (se avsnitt 4.3).

In vitro studier på humana trombocyter visar att vardenafil inte ensamt har någon aggregationshämmande effekt, men vid höga (över terapeutiska) koncentrationer förstärker vardenafil den aggregationshämmande effekten av kvävoxid-donatorn natriumnitroprussid. I humanstudier hade vardenafil inte någon effekt på blödningstiden ensamt eller i kombination med acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5). Det finns ingen information angående säkerhet vid administrering av vardenafil till patienter med blödningsrubbningar eller aktivt peptiskt ulcus. Vardenafil skall därför ges till dessa patienter först efter noggrann risk-nytta-bedömning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på vardenafil

In vitro studier:

Vardenafil metaboliseras övervägande av leverenzymerna via cytokrom P450 (CYP) isoformen 3A4 med viss medverkan från CYP3A5 och isoformer av CYP2C. Därför kan hämmare av dessa isoenzymer minska clearance för vardenafil.

In vivo studier:

Samtidig administrering av HIV-proteashämmaren indinavir (800 mg 3 gånger dagligen), en stark CYP3A4-hämmare, och vardenafil (10 mg) resulterade i en 16-faldig ökning av AUC för vardenafil och en 7-faldig ökning i C_{max} för vardenafil. Efter 24 timmar hade plasmanivåerna av vardenafil sjunkit till cirka 4% av den maximala plasmanivån (C_{max}) av vardenafil.

Vid samtidig administrering av vardenafil 5 mg och ritonavir (600 mg två gånger dagligen) blev resultatet, en 13-faldig ökning av C_{max} för vardenafil och en 49-faldig ökning av AUC_{0-24} för vardenafil. Interaktionen är en konsekvens av att levermetabolismen för Levitra blockeras av ritonavir, en mycket stark CYP3A4-hämmare, vilken också hämmar CYP2C9. Ritonavir förlängde signifikant halveringstiden för Levitra till 25,7 timmar (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av ketokonazol (200 mg), en stark CYP3A4-hämmare, och vardenafil (5 mg) resulterade i en 10-faldig ökning av AUC för vardenafil och en 4-faldig ökning av C_{max} för vardenafil (se avsnitt 4.4).

Trots att specifika interaktionsstudier inte utförts, kan samtidig användning av andra starka CYP3A4-hämmare (såsom itraconazol) förväntas ge upphov till vardenafilnivåer i plasma jämförbara med de som uppnåddes med ketokonazol. Samtidig användning av vardenafil och starka CYP3A4-hämmare såsom itraconazol och ketokonazol (oral användning) skall undvikas (se avsnitt 4.3 och 4.4). Hos män äldre än 75 år är samtidig användning av vardenafil med itraconazol eller ketokonazol kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), en CYP3A4-hämmare, och vardenafil (5 mg) resulterade i en ökning av AUC för vardenafil med 4 gånger och en trefaldig ökning av C_{max} . Även om en specifik interaktionsstudie inte har genomförts, kan samtidig administrering av klaritromycin förväntas ge likartade effekter på AUC och C_{max} för vardenafil. Vid användning i kombination med en måttlig CYP3A4-hämmare som erytromycin eller klaritromycin kan dosjustering av vardenafil behövas (se avsnitt 4.2 och 4.4). Cimetidin (400 mg två gånger dagligen), en ospecifik cytokrom P450-hämmare, hade ingen effekt på vardenafilens AUC och C_{max} vid samtidig administrering med vardenafil (20 mg) hos friska frivilliga försökspersoner.

Grapefruktjuice som är en svag hämmare av CYP3A4-metabolismen i tarmväggen kan ge måttliga öknings i plasmanivåerna av vardenafil (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiken för vardenafil (20 mg) påverkades inte av samtidig administrering av H_2 -antagonisten ranitidin (150 mg två gånger dagligen), digoxin, warfarin, glibenklamid, alkohol (medelvärde av maximal koncentration av alkohol i blodet på 73 mg/dl) eller enstaka doser antacida (magnesiumhydroxid/aluminiumhydroxid).

Även om specifika interaktionsstudier inte utförts med alla läkemedel, visade populationsfarmakokinetiska analyser ingen påverkan på vardenafilens farmakokinetik vid samtidig medicinering med följande läkemedel: acetylsalicylsyra, ACE-hämmare, beta-receptorblockerare, svaga CYP3A4-hämmare, diuretika och läkemedel för behandling av diabetes (sulfonureider och metformin).

Effekter av vardenafil på andra läkemedel

Det finns inga data avseende interaktion mellan vardenafil och icke-selektiva fosfodiesterashämmare såsom teofyllin eller dipyridamol.

In vivo studier:

Ingen förstärkning av den blodtryckssänkande effekten av sublinguallt nitroglycerin (0,4 mg) observerades när vardenafil (10 mg) gavs med varierande tidsintervall (1-24 timmar) före nitroglycerindosen, i en studie på 18 friska manliga försökspersoner. Den blodtryckssänkande effekten av sublinguala nitrater (0,4 mg) som togs 1 till 4 timmar efter administrering av vardenafil 20 mg förstärktes hos friska medelålders försökspersoner. Inga effekter på blodtrycket kunde ses när nitroglycerin togs 24 timmar efter administrering av en enstaka dos vardenafil 20 mg. Det finns emellertid ingen information om vardenafils eventuella förstärkning av hypotensiva effekter av nitrater hos patienter, och samtidig användning är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Nicorandil är en hybrid bestående av en kaliumkanalaktiverare och nitrat. På grund av nitratkomponenten har den potential att allvarligt interagera med vardenafil.

Eftersom monoterapi av alfa-receptorblockerare kan orsaka markant sänkning av blodtrycket, speciellt postural hypotension och synkope, utfördes interaktionsstudier med vardenafil. I två interaktionsstudier med normotensiva friska frivilliga rapporterades, efter snabb dosökning av alfa-receptorblockerarna tamsulosin eller terazosin till höga doser, hypotension (i vissa fall symtomatisk) hos ett signifikant antal försökspersoner efter samtidig administrering med vardenafil. Bland försökspersoner som behandlades med terazosin observerades hypotension oftare när vardenafil och terazosin administrerades samtidigt, än när doserna administrerades skilda med ett tidsintervall på 6 timmar.

Baserat på resultat från interaktionsstudier utförda med vardenafil hos patienter med benign prostatahyperplasi (BPH) som stod på stabil tamsulosin- eller terazosinterapi:

- När vardenafil gavs i doserna 5, 10 eller 20 mg till patienter med stabil terapi med tamsulosin observerades ingen symtomatisk reduktion av blodtrycket, men 3 av 21 tamsulosinbehandlade försökspersoner uppvisade ett övergående tillstånd med stående systoliskt blodtryck på mindre än 85 mmHg.
- När 5 mg vardenafil gavs samtidigt som 5 eller 10 mg terazosin, upplevde 1 av 21 patienter symtomatisk postural hypotension. Hypotension observerades ej när 5 mg vardenafil och terazosin gavs med 6 timmars mellanrum.

Därför ska samtidig behandling med vardenafil endast initieras om patientens behandling med alfablockerare är stabil. Hos dessa patienter ska vardenafil initieras med den lägsta rekommenderade startdosen på 5 mg. Levitra kan administreras tillsammans med tamsulosin när som helst. När vardenafil förskrivs samtidigt med andra alfa-receptorblockerare ska separation av doserna beaktas (se avsnitt 4.4).

Inga signifikanta interaktioner påvisades när warfarin (25 mg), som metaboliseras av CYP2C9, eller digoxin (0,375 mg) gavs samtidigt med vardenafil (20 mg). Den relativa biotillgängligheten för glibenklamid (3,5 mg) påverkades inte vid samtidig administrering av vardenafil (20 mg). I en specifik studie, där vardenafil (20 mg) gavs samtidigt med ”slow release”- nifedipin (30 och 60 mg) till patienter med högt blodtryck sågs en ytterligare reduktion av systoliska blodtrycket (liggande) med 6 mm Hg och av diastoliska blodtrycket (liggande) med 5 mm Hg, följt av en ökad hjärtfrekvens med 4 slag per minut.

När vardenafil (20 mg) och alkohol (medelvärde av maximal koncentration av alkohol i blodet på 73 mg/dl) togs samtidigt, förstärkte inte vardenafil alkoholens effekter på blodtryck och hjärtfrekvens, och vardenafils farmakokinetik påverkades ej.

Vardenafil (10 mg) förstärkte inte den av acetylsalicylsyra (2 x 81 mg) förlängda blödningstiden.

4.6 Graviditet och amning

Levitra skall inte användas av kvinnor. Inga studier av vardenafil har utförts på gravida kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Då yrsel och synstörningar rapporterats i kliniska prövningar med vardenafil bör patienter vara uppmärksamma på hur de reagerar på Levitra innan de kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Mer än 9500 patienter har fått Levitra i kliniska prövningar. Biverkningarna var generellt övergående och lätta till måttliga i svårighetsgrad. De vanligaste rapporterade biverkningarna som förekommer hos $\geq 10\%$ av patienterna är huvudvärk och flush.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Följande biverkningar har rapporterats:

Klassificering av organsystem	Mycket vanlig ($\geq 1/10$)	Vanlig ($\geq 1/100$ och $< 1/10$)	Mindre vanlig ($\geq 1/1000$ och $< 1/100$)*	Sällsynt ($\geq 1/10000$ och $< 1/1000$)*	Okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data)
Immunsystemet				Överkänslighet	
Psykiska störningar				Ångest	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Somnolens	Syncope Krampanfall Transitorisk global amnesi	
Ögon inkl. relaterade undersökningar			Ökad lakrimation Synrubbingar (inkl. ökad känslighet för ljus) Kromatopsi Konjunktivit Dimsyn	Ökat intraokulärt tryck	Icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati Synstörning
Öron och balansorgan					Plötsligt hörselbortfall*
Hjärtat inkl. relaterade undersökningar			Takykardi Palpitationer	Angina pectoris Myokardischemi	Hjärtinfarkt
Blodkärl inkl. relaterade undersökningar	Flush		Hypertension Hypotension Ortostatism		
Andningsvägar, bröstorgän och mediastinum		Nästäppa	Dyspné Epistaxis	Larynxödem	

Klassificering av organsystem	Mycket vanlig (≥1/10)	Vanlig (≥1/100 och <1/10)	Mindre vanlig (≥1/1000 och <1/100)*	Sällsynt (≥1/10000 och <1/1000)*	Okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data)
Magtarmkanalen inkl. relaterade undersökningar		Dyspepsi Illamående	Onormala levervärden Förhöjt γ -GT		
Hud och subkutan vävnad			Fotosensitivitetsreaktion Ansiktsödem Utslag		
Muskuloskeletala systemet och bindväv inkl. relaterade undersökningar			Förhöjt blodkreatin-fosfokinas Myalgi Ryggont	Muskel-stelhet	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Priapism Förlängda eller smärtsamma erektioner	

*För biverkningar rapporterade hos <1% av patienterna, anges endast de som ger anledning till särskild uppmärksamhet, på grund av deras möjliga samband med allvarliga sjukdomstillstånd eller på grund av annan klinisk relevans.

** Plötslig hörselnedsättning eller dövhet har i enstaka fall efter marknadsföring och i kliniska studier rapporterats vid användning av PDE5-hämmare, inklusive vardenafil.

Rapporter efter godkännandet av ett annat läkemedel i denna klass: Blodkärl: Efter godkännandet av ett annat läkemedel i denna klass har det rapporterats ett tidssamband mellan intag av detta läkemedel, och uppträdandet av allvarliga kardiovaskulära händelser, som inkluderar cerebrovaskulär blödning, plötslig hjärtdöd, transitorisk ischemisk attack, instabil angina och ventrikulär arytm.

4.9 Överdoser

I endosstudier på friska frivilliga tolererades doser upp till och med 80 mg per dygn utan att allvarliga biverkningar visades.

När vardenafil gavs i högre doser och oftare än rekommenderat (40 mg två gånger dagligen) rapporterades fall av allvarlig ryggsmärta. Detta hade inget samband med muskeltoxicitet eller neurologisk toxicitet.

Vid överdosering skall sedvanliga understödjande åtgärder vidtagas efter behov. Njurdialys förväntas inte öka clearance, eftersom vardenafil i hög grad är bundet till plasmaproteiner och inte i nämnvärd utsträckning utsöndras i urinen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel vid erektil dysfunktion, ATC-kod G04BE09

Vardenafil är en peroral behandling för förbättring av erektil funktion hos män med erektil dysfunktion. Vid naturliga förhållanden, det vill säga med sexuell stimulering, återupprättas nedsatt erektil funktion genom att öka blodflödet till penis.

Erektion av penis är en hemodynamisk process. Vid sexuell stimulering frisätts kväioxid. Detta aktiverar enzymet guanylatcyklas vilket resulterar i en ökad nivå cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP)

i corpus cavernosum. Detta ger i sin tur relaxation av glatt muskulatur, vilket tillåter ökat inflöde av blod i penis. Nivån av cGMP regleras av synteshastigheten via guanylatcyklas och av nedbrytningshastigheten via cGMP-hydrolyserande fosfodiesteraser (PDE-enzym).

Vardenafil är en stark och selektiv hämmare av cGMP-specifikt fosfodiesteras typ 5 (PDE5), det mest betydelsefulla PDE-enzymet i human corpus cavernosum. Vardenafil ökar kraftigt effekten av endogent kväioxid i corpus cavernosum genom att hämma PDE5. När kväioxid frisätts som svar på sexuell stimulering resulterar vardenafils hämning av PDE5 i ökade nivåer av cGMP i corpus cavernosum. Sexuell stimulering krävs därför för att få fram vardenafils gynnsamma terapeutiska effekter.

In vitro studier har visat att vardenafil hämmar PDE5 kraftigare än andra kända fosfodiesterasenzym (>15 gånger i förhållande till PDE6, >130 gånger i förhållande till PDE1, >300 gånger i förhållande till PDE11, och >1000 gånger i förhållande till PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 och PDE10).

I en pletysmografistudie (RigiScan), åstadkom vardenafil 20 mg, erektioner som ansågs tillräckliga för penetration (60% rigiditet enligt RigiScan) hos vissa män så tidigt som 15 minuter efter dosintag. Försökspersonernas samlade respons på vardenafil blev statistiskt signifikant jämfört med placebo 25 minuter efter dosintaget.

Vardenafil ger lätt och övergående sänkning av blodtrycket vilket i majoriteten av fallen, inte ger några kliniska effekter. Den genomsnittliga maximala sänkningen av systoliskt blodtryck (liggande) var jämfört med placebo -6,9 mm Hg för 20 mg och -4,3 mm Hg för 40 mg vardenafil. Dessa effekter är förenliga med de vasodilaterande effekterna av PDE5-hämmarna och beror förmodligen på ökade cGMP-nivåer i glatta muskelceller i blodkärlen.

Enstaka och upprepade perorala doser av vardenafil upp till 40 mg gav inte några kliniskt relevanta förändringar av EKG hos friska frivilliga manliga försökspersoner.

En endos, dubbel-blind, cross-over, randomiserad studie på 59 friska män, jämförde effekterna på QT-intervallet av vardenafil (10 mg och 80 mg), sildenafil (50 mg och 400 mg) och placebo. Moxifloxacin (400 mg) inkluderades som en aktiv intern kontroll. Effekter på QT-intervallet mättes 1 timme efter dosintag (genomsnittligt Tmax för vardenafil). Det primära målet för denna studie var att utesluta en effekt större än 10 msec (det vill säga att visa brist på effekt) på QTc-intervall med en enstaka oral dos av 80 mg vardenafil jämfört med placebo, uppmätt som förändring i Fridericia's beräkningsformel ($QTcF = QT/RR^{1/3}$) vid tidpunkten 1 timme efter dosering, jämfört med utgångsvärde. Resultaten för vardenafil visade en ökning på QTc (Fridericia) på 8 msec (90% CI: 6-9) och 10 msec (90% CI: 8-11) vid 10 och 80 mg doser jämfört med placebo och en ökning av QTci på 4 msec (90% CI: 3-6) och 6 msec (90% CI: 4-7) vid 10 och 80 mg doser jämfört med placebo. Vid Tmax, låg endast förändringen på QTcF-medelvärdet för vardenafil utanför det studiegrundade gränsvärdet (medel 10 msec, 90% CI (8-11)). Vid användning av den individuella korrektionsformeln, hamnade inget av dessa värden utanför gränsvärdet.

I en separat studie efter marknadsföring på 44 friska frivilliga gavs enstaka doser av 10 mg vardenafil eller 50 mg sildenafil samtidigt med 400 mg gatifloxacin, en substans med jämförbar QT-effekt. Både för vardenafil och sildenafil ökade Fridericia QTc-effekten med 4 msec (vardenafil) respektive 5 msec (sildenafil) jämfört med vardera substans för sig. Den faktiska kliniska betydelsen av dessa QT-förändringar är inte känd.

Ytterligare information om kliniska prövningar

I kliniska prövningar har vardenafil givits till över 3750 män med erektil dysfunktion (ED) i åldrarna 18-89 år, varav många hade flera andra sjukdomstillstånd. Över 1630 patienter har behandlats med Levitra i sex månader eller längre. Av dessa, har över 730 behandlats i ett år eller längre. Följande patientgrupper var representerade: äldre (22%), patienter med högt blodtryck (35%), diabetes mellitus (29%), ischemisk hjärtsjukdom och andra kardiovaskulära sjukdomar (7%), kronisk lungsjukdom (5%), hyperlipidemi, (22%), depression (5%), total prostatektomi (9%). Följande grupper var inte lika väl representerade i kliniska prövningar: äldre (>75 år 2,4%), och patienter med vissa kardiovaskulära

tillstånd (se avsnitt 4.3). Inga kliniska prövningar har utförts på patienter med sjukdomar i CNS (förutom ryggmärgsskada), patienter med allvarlig njur- eller leverfunktionsnedsättning, bäckenkirurgi (undantag prostatektomi med bevarad nervfunktion) eller patienter som genomgått trauma eller strålbehandling eller de som har nedsatt sexuell lust eller anatomisk deformation av penis.

Genomgående i de pivotala studierna resulterade behandling med vardenafil i en förbättring av erektil funktion jämfört med placebo. Bland de få patienter som försökte sig på samlag upp till 4-5 timmar efter dosintag var frekvensen lyckad penetration och bibehållande av erektionen genomgående större än för placebo.

I studier med fasta doser hos en bred population av män med erektil dysfunktion, upplevde 68% (5 mg), 76% (10 mg) och 80% (20 mg) av patienterna att penetrationen var lyckad (SEP 2) jämfört med 49% för placebo under en tre månaders studieperiod. Förmågan att behålla erektionen (SEP 3) hos denna breda ED-population angavs till 53% (5 mg), 63% (10 mg) och 65% (20 mg) jämfört med 29% för placebo.

I poolade data från de större effektstudierna, var andelen patienter som fått vardenafil och för vilka penetration lyckats följande: psykogen erektil dysfunktion (77-87%), kombinerad erektil dysfunktion (69-83%), organisk erektil dysfunktion (64-75%), äldre (52-75%), ischemisk hjärtsjukdom (70-73%), hyperlipidemi (62-73%), kronisk lungsjukdom (74-78%), depression (59-69%), och patienter som samtidigt behandlades med antihypertensiva medel (62-73%).

I en klinisk prövning på patienter med diabetes mellitus, förbättrade vardenafil jämfört med placebo signifikant poängställningen för erektil funktionsdomän, förmågan att få och bibehålla en erektion tillräckligt länge för att genomföra samlag och styvhet i penis vid vardenafildoser på 10 och 20 mg. Svarefrekvensen för förmåga att få och bibehålla erektion var 61% respektive 49% för 10 mg, och 64% respektive 54% för 20 mg vardenafil jämfört med 36% respektive 23% för placebo för patienter som genomförde tre månaders behandling.

I en klinisk prövning på prostatektomerade patienter förbättrade vardenafil jämfört med placebo signifikant poängställningen för erektil funktionsdomän, förmågan att få och bibehålla en erektion tillräckligt länge för att genomföra samlag och styvhet i penis vid vardenafildoser på 10 och 20 mg. Svarefrekvensen för förmåga att få och bibehålla en erektion var 47% respektive 37% för 10 mg, och 48% respektive 34% för 20 mg vardenafil jämfört med 22% respektive 10% för placebo för patienter som genomförde tre månaders behandling.

I en klinisk prövning med flexibel dosering på patienter med ryggmärgsskada förbättrade vardenafil signifikant poängställningen för erektil funktionsdomän, förmågan att få och bibehålla en erektion tillräckligt länge för att genomföra samlag och styvhet i penis jämfört med placebo. Antalet patienter som återgick till normal poängställning i IIEF-domänen (>26) var 53% för vardenafil jämfört med 9% för placebo. Svarefrekvenserna för förmåga att få och bibehålla en erektion var 76% och 59% för vardenafil jämfört med 41% och 22% för placebo för patienter som fullföljde tre månaders behandling. Skillnaderna var kliniskt och statistiskt signifikanta ($p < 0.001$).

Säkerhet och effekt av vardenafil kvarstod i långtidsstudier.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Vardenafil absorberas snabbt med maximala plasmakoncentrationer hos en del män så tidigt som 15 minuter efter peroralt intag. Maximala plasmakoncentrationer uppnås emellertid i 90% av fallen mellan 30 och 120 minuter (median 60 minuter) efter peroralt dosintag i fastande tillstånd. Den genomsnittliga absoluta orala biotillgängligheten är 15%. Efter peroral dosering med vardenafil ökar AUC och C_{max} nästan proportionellt med dosen över det rekommenderade dosintervallet (5-20 mg).

När vardenafil tas tillsammans med en fettrik måltid (57% fettinnehåll), reduceras absorptionshastigheten med en höjning av medianvärdet för T_{max} med en timme och en genomsnittlig sänkning av C_{max} med 20 %. AUC för vardenafil påverkas inte. Efter en måltid som innehåller 30% fett är hastigheten och graden av absorption för vardenafil (T_{max} , C_{max} och AUC) oförändrad jämfört med administrering i fastande tillstånd.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state för vardenafil är 208 l, vilket tyder på distribution ut i vävnaderna. Vardenafil och den viktigaste cirkulerande metaboliten (M1) är i hög grad bundet till plasmaproteiner (cirka 95% för vardenafil eller M1). För vardenafil såväl som för M1 är proteinbindningen oberoende av den totala läkemedelskoncentrationen.

Baserat på mätningar av vardenafil i sädesvätska från friska försökspersoner 90 minuter efter dosintag, förekommer inte mer än 0,00012% av given dos i sädesvätskan hos patienter.

Metabolism

Vardenafil metaboliseras främst genom levermetabolism via cytokrom P450 (CYP) isoenzymet 3A4 med viss medverkan av CYP3A5 och isoenzymerna av CYP2C.

Hos människor härrör den viktigaste cirkulerande metaboliten (M1) från desetylering av vardenafil och den metaboliseras vidare med en halveringstid i plasma på cirka 4 timmar. Delar av M1 förekommer i form av glukuronid i systemcirkulationen. Metaboliten M1 uppvisar en selektivitetsprofil för fosfodiesteraser som liknar vardenafil och en *in vitro* styrka gentemot fosfodiesteras 5 på cirka 28% jämfört med vardenafil, vilket ger ett effektbidrag med cirka 7%.

Elimination

Totalt clearance för vardenafil är 56 l/timme vilket medför en terminal halveringstid på cirka 4-5 timmar. Efter peroral administrering utsöndras vardenafil som metaboliter huvudsakligen i faeces (cirka 91-95% av given dos) och i mindre grad i urinen (cirka 2-6% av given dos).

Farmakokinetik hos speciella patientgrupper

Äldre

Leverclearance för vardenafil hos friska äldre försökspersoner (65 år eller över) reducerades jämfört med friska yngre frivilliga (18-45 år). I genomsnitt hade äldre män 52% högre AUC, och 34% högre C_{max} än yngre män (se avsnitt 4.2).

Njurinsufficiens

Hos frivilliga försökspersoner med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min) var farmakokinetiken för vardenafil likartad med den hos en kontrollgrupp med normal njurfunktion. Hos frivilliga med allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance <30 ml/min) ökade medelvärdet för AUC med 21% och medelvärdet för C_{max} minskade med 23%, jämfört med frivilliga utan nedsatt njurfunktion. Ingen statistiskt signifikant korrelation observerades mellan kreatininclearance och vardenafil exponering (AUC och C_{max}) (se avsnitt 4.2). Farmakokinetiken för vardenafil har inte studerats hos patienter som kräver dialys (se avsnitt 4.3).

Leverinsufficiens

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A och B), reduceras clearance för vardenafil i proportion till graden av leverfunktionsnedsättning. Hos patienter med lätt nedsättning av leverfunktionen (Child-Pugh A), ökade medelvärdet för AUC och C_{max} med 17% respektive 22%, jämfört med en kontrollgrupp med friska försökspersoner. Hos patienter med måttlig nedsättning (Child-Pugh B), ökade medelvärdet för AUC och C_{max} med 160% respektive 133%, jämfört med en kontrollgrupp med friska försökspersoner (se avsnitt 4.2). Vardenafil farmakokinetik hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) har inte undersökts (se avsnitt 4.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, reproduktionseffekter, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

krospovidon
magnesiumstearat
mikrokristallin cellulosa
vattenfri, kolloidal kiseldioxid

Filmöverdrag:

makrogol 400
hypromellos
titandioxid (E171)
gul järnoxid (E172)
röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polypropen/Aluminiumfolie blister i kartong med 2, 4, 8, 12 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG,
D-513 68 Leverkusen,
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/248/005-008

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 6 mars 2003

Datum för senast förnyat godkännande: 6 mars 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEA:s) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levitra 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 20 mg vardenafil (som hydrokloridtrihydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Orange runda tabletter märkta med BAYER-korset på ena sidan och "20" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vuxna män med erektil dysfunktion. Erekttil dysfunktion är en oförmåga att få eller bibehålla en erektion tillräcklig för en tillfredsställande sexuell aktivitet.

För att Levitra skall vara effektivt krävs sexuell stimulering.

Levitra skall inte användas av kvinnor.

4.2 Dosering och administreringsätt

Användning hos vuxna män

Den rekommenderade dosen är 10 mg, att tas vid behov cirka 25 till 60 minuter före sexuell aktivitet. Beroende på effekt och tolerans kan dosen ökas till 20 mg eller minskas till 5 mg. Rekommenderad maximaldos är 20 mg. Högst en dos per dygn skall tas. Levitra kan tas med eller utan föda. Effekten kan bli fördröjd om tabletten tas i samband med en fettrik måltid (se avsnitt 5.2).

Användning hos äldre män

Eftersom clearance för vardenafil är nedsatt hos äldre patienter (se avsnitt 5.2) skall en initial dos på 5 mg användas. Beroende på effekt och tolerans kan dosen ökas till 10 mg och 20 mg.

Användning hos barn och ungdomar

Levitra är inte avsett för personer under 18 år. Det finns ingen relevant indikation för användning av Levitra till barn.

Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion

En startdos på 5 mg bör övervägas för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A-B). Beroende på tolerans och effekt kan dosen därefter ökas. Den rekommenderade maximaldosen till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) är 10 mg (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min), bör en startdos på 5 mg övervägas. Beroende på tolerans och effekt, kan dosen ökas till 10 mg och 20 mg.

Användning hos patienter med annan medicinerings

Vid användning i kombination med CYP3A4-hämmare som erytromycin eller klaritromycin bör dosen vardenafil inte överskrida 5 mg (se avsnitt 4.5).

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Samtidigt intag av vardenafil och nitrater eller kvävoxid-donatorer (såsom amylnitrit) i någon form är kontraindicerat (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Levitra är kontraindicerat hos patienter som har förlorat synen på ett öga på grund av icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION), oavsett om denna händelse var förenad med tidigare exponering av PDE5-hämmare eller inte (se avsnitt 4.4).

Medel för behandling av erektil dysfunktion ska i allmänhet inte användas av män för vilka sexuell aktivitet avråds (t ex patienter med svår kardiovaskulär sjukdom såsom instabil angina eller svår hjärtsvikt [New York Heart Association III eller IV]).

Säkerheten för vardenafil har inte studerats vid användning i följande grupper av patienter, och användning är därför kontraindicerad tills ytterligare information finns tillgänglig:

- gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C),
- terminal njursjukdom som kräver dialys,
- hypotension (blodtryck <90/50 mm Hg),
- nyligen genomgången stroke eller hjärtinfarkt (inom de senaste 6 månaderna),
- instabil angina och känd hereditär degenerativ näthinnesjukdom såsom retinitis pigmentosa.

Samtidig användning av vardenafil och de starka CYP3A4-hämmarna ketokonazol och itrakonazol (orala beredningsformer) är kontraindicerat till män äldre än 75 år.

Samtidig användning av vardenafil med HIV-proteashämmare såsom ritonavir och indinavir är kontraindicerat, eftersom dessa är mycket starka hämmare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Innan farmakologisk behandling övervägs, skall en anamnes upptas och en klinisk undersökning göras för att diagnostisera erektil dysfunktion och fastställa möjliga bakomliggande orsaker.

Innan någon behandling för erektil dysfunktion inleds skall behandlande läkare bedöma patientens kardiovaskulära status, då det finns en viss kardiell risk kopplad till sexuell aktivitet (se avsnitt 4.3). Vardenafil har vasodilaterande egenskaper, som ger lätt och övergående blodtryckssänkning (se avsnitt 5.1). Patienter med utflödeshinder i vänster kammare t ex aortastenosis och idiopatisk hypertrofisk subvalvulär aortastenosis, kan vara känsliga för effekten av vasodilaterare inklusive typ 5-fosfodiesterashämmare.

Medel för behandling av erektil dysfunktion skall användas med försiktighet till patienter med anatomisk deformation av penis (såsom vinkling, fibros i corpus cavernosum eller Peyronies

sjukdom), eller till patienter med tillstånd som kan predisponera för priapism (såsom sicklecellanemi, multipelt myelom eller leukemi).

Säkerhet och effekt hos kombinationer av vardenafil och andra behandlingar mot erektil dysfunktion har inte studerats. Därför rekommenderas inte användning av sådana kombinationer.

Samtidig användning av alfa-receptorblockerare och vardenafil kan leda till hypotension hos en del patienter eftersom båda är vasodilaterare. Samtidig användning av vardenafil skall endast påbörjas om patienten är välinställd i sin terapi med alfa-receptorblockerare. Hos de patienter som är stabila på behandling med alfa-receptorblockerare bör vardenafil initieras med den lägsta rekommenderade startdosen på 5 mg. Vardenafil kan administreras tillsammans med tamsulosin oberoende av tidpunkt. Med andra alfa-receptorblockerare bör separation av doserna övervägas när vardenafil förskrivs samtidigt (se avsnitt 4.5). Hos de patienter som redan tar en optimerad dos vardenafil bör terapi med alfa-receptorblockerare initieras med lägsta dos. Stegvis ökning av dosen alfa-receptorblockerare kan leda till ytterligare sänkning av blodtrycket hos patienter som tar vardenafil.

Samtidig användning av vardenafil och starka CYP3A4-hämmare såsom itraconazol och ketokonazol (orala beredningsformer) bör undvikas eftersom mycket höga plasmakoncentrationer av vardenafil har uppnåtts när läkemedlen kombinerats (se avsnitt 4.5 och 4.3).

Dosjustering av vardenafil kan bli nödvändig om man samtidigt ger måttliga CYP3A4-hämmare som erytromycin och klaritromycin (se avsnitt 4.5 och 4.2).

Samtidigt intag av grapefruktjuice förväntas öka plasmakoncentrationen av vardenafil. Kombinationen bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Enstaka orala doser av 10 mg och 80 mg vardenafil har visat sig förlänga QTc-intervallet med ett medelvärde av 8 msec och 10 msec för respektive dos. Enstaka doser av 10 mg vardenafil administrerat samtidigt med 400 mg gatifloxacin, en substans med jämförbar QT-effekt, visade också en additiv QTc-effekt på 4 msec jämfört med respektive substans för sig. Den kliniska betydelsen av dessa QT-fynd är inte känd (se avsnitt 5.1).

Den kliniska relevansen av denna upptäckt är oklar och kan inte generaliseras till alla patienter under alla förhållanden, eftersom det beror på de individuella riskfaktorerna och dispositionen hos varje patient vid varje tillfälle. Läkemedel som kan förlänga QTc-intervall, inklusive vardenafil, bör helst undvikas till patienter med relevanta riskfaktorer, till exempel hypokalemi; kongenital QT-förlängning; samtidig administrering av antiarytmiska läkemedel i klass 1A (till exempel kinidin, prokainamid), eller klass III (till exempel amiodaron, sotalol).

Synstörningar och fall av icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION) har rapporterats i samband med användandet av Levitra och andra PDE5-hämmare. Patienten skall ges råd om att i händelse av plötslig synstörning sluta ta Levitra och rådfråga läkare omedelbart (se avsnitt 4.3).

In vitro studier på humana trombocyter visar att vardenafil inte ensamt har någon aggregationshämmande effekt, men vid höga (över terapeutiska) koncentrationer förstärker vardenafil den aggregationshämmande effekten av kvävoxid-donatorn natriumnitroprussid. I humanstudier hade vardenafil inte någon effekt på blödningstiden ensamt eller i kombination med acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5). Det finns ingen information angående säkerhet vid administrering av vardenafil till patienter med blödningsrubbningar eller aktivt peptiskt ulcus. Vardenafil skall därför ges till dessa patienter först efter noggrann risk-nytta-bedömning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på vardenafil

In vitro studier:

Vardenafil metaboliseras övervägande av leverenzymerna via cytokrom P450 (CYP) isoformen 3A4 med viss medverkan från CYP3A5 och isoformer av CYP2C. Därför kan hämmare av dessa isoenzymer minska clearance för vardenafil.

In vivo studier:

Samtidig administrering av HIV-proteashämmaren indinavir (800 mg 3 gånger dagligen), en stark CYP3A4-hämmare, och vardenafil (10 mg) resulterade i en 16-faldig ökning av AUC för vardenafil och en 7-faldig ökning i C_{max} för vardenafil. Efter 24 timmar hade plasmanivåerna av vardenafil sjunkit till cirka 4% av den maximala plasmanivån (C_{max}) av vardenafil.

Vid samtidig administrering av vardenafil 5 mg och ritonavir (600 mg två gånger dagligen) blev resultatet, en 13-faldig ökning av C_{max} för vardenafil och en 49-faldig ökning av AUC_{0-24} för vardenafil. Interaktionen är en konsekvens av att levermetabolismen för Levitra blockeras av ritonavir, en mycket stark CYP3A4-hämmare, vilken också hämmar CYP2C9. Ritonavir förlängde signifikant halveringstiden för Levitra till 25,7 timmar (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av ketokonazol (200 mg), en stark CYP3A4-hämmare, och vardenafil (5 mg) resulterade i en 10-faldig ökning av AUC för vardenafil och en 4-faldig ökning av C_{max} för vardenafil (se avsnitt 4.4).

Trots att specifika interaktionsstudier inte utförts, kan samtidig användning av andra starka CYP3A4-hämmare (såsom itraconazol) förväntas ge upphov till vardenafilnivåer i plasma jämförbara med de som uppnåddes med ketokonazol. Samtidig användning av vardenafil och starka CYP3A4-hämmare såsom itraconazol och ketokonazol (oral användning) skall undvikas (se avsnitt 4.3 och 4.4). Hos män äldre än 75 år är samtidig användning av vardenafil med itraconazol eller ketokonazol kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), en CYP3A4-hämmare, och vardenafil (5 mg) resulterade i en ökning av AUC för vardenafil med 4 gånger och en trefaldig ökning av C_{max} . Även om en specifik interaktionsstudie inte har genomförts, kan samtidig administrering av klaritromycin förväntas ge likartade effekter på AUC och C_{max} för vardenafil. Vid användning i kombination med en måttlig CYP3A4-hämmare som erytromycin eller klaritromycin kan dosjustering av vardenafil behövas (se avsnitt 4.2 och 4.4). Cimetidin (400 mg två gånger dagligen), en ospecifik cytokrom P450-hämmare, hade ingen effekt på vardenafilens AUC och C_{max} vid samtidig administrering med vardenafil (20 mg) hos friska frivilliga försökspersoner.

Grapefruktjuice som är en svag hämmare av CYP3A4-metabolismen i tarmväggen kan ge måttliga öknings i plasmanivåerna av vardenafil (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiken för vardenafil (20 mg) påverkades inte av samtidig administrering av H_2 -antagonisten ranitidin (150 mg två gånger dagligen), digoxin, warfarin, glibenklamid, alkohol (medelvärde av maximal koncentration av alkohol i blodet på 73 mg/dl) eller enstaka doser antacida (magnesiumhydroxid/aluminiumhydroxid).

Även om specifika interaktionsstudier inte utförts med alla läkemedel, visade populationsfarmakokinetiska analyser ingen påverkan på vardenafilens farmakokinetik vid samtidig medicinering med följande läkemedel: acetylsalicylsyra, ACE-hämmare, beta-receptorblockerare, svaga CYP3A4-hämmare, diuretika och läkemedel för behandling av diabetes (sulfonureider och metformin).

Effekter av vardenafil på andra läkemedel

Det finns inga data avseende interaktion mellan vardenafil och icke-selektiva fosfodiesterashämmare såsom teofyllin eller dipyridamol.

In vivo studier:

Ingen förstärkning av den blodtryckssänkande effekten av sublinguallt nitroglycerin (0,4 mg) observerades när vardenafil (10 mg) gavs med varierande tidsintervall (1-24 timmar) före nitroglycerindosen, i en studie på 18 friska manliga försökspersoner. Den blodtryckssänkande effekten av sublinguala nitrater (0,4 mg) som togs 1 till 4 timmar efter administrering av vardenafil 20 mg förstärktes hos friska medelålders försökspersoner. Inga effekter på blodtrycket kunde ses när nitroglycerin togs 24 timmar efter administrering av en enstaka dos vardenafil 20 mg. Det finns emellertid ingen information om vardenafil eventuella förstärkning av hypotensiva effekter av nitrater hos patienter, och samtidig användning är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Nicorandil är en hybrid bestående av en kaliumkanalaktiverare och nitrat. På grund av nitratkomponenten har den potential att allvarligt interagera med vardenafil.

Eftersom monoterapi av alfa-receptorblockerare kan orsaka markant sänkning av blodtrycket, speciellt postural hypotension och synkope, utfördes interaktionsstudier med vardenafil. I två interaktionsstudier med normotensiva friska frivilliga rapporterades, efter snabb dosökning av alfa-receptorblockerarna tamsulosin eller terazosin till höga doser, hypotension (i vissa fall symtomatisk) hos ett signifikant antal försökspersoner efter samtidig administrering med vardenafil. Bland försökspersoner som behandlades med terazosin observerades hypotension oftare när vardenafil och terazosin administrerades samtidigt, än när doserna administrerades skilda med ett tidsintervall på 6 timmar.

Baserat på resultat från interaktionsstudier utförda med vardenafil hos patienter med benign prostatahyperplasi (BPH) som stod på stabil tamsulosin- eller terazosinterapi:

- När vardenafil gavs i doserna 5, 10 eller 20 mg till patienter med stabil terapi med tamsulosin observerades ingen symtomatisk reduktion av blodtrycket, men 3 av 21 tamsulosinbehandlade försökspersoner uppvisade ett övergående tillstånd med stående systoliskt blodtryck på mindre än 85 mmHg.
- När 5 mg vardenafil gavs samtidigt som 5 eller 10 mg terazosin, upplevde 1 av 21 patienter symtomatisk postural hypotension. Hypotension observerades ej när 5 mg vardenafil och terazosin gavs med 6 timmars mellanrum.

Därför ska samtidig behandling med vardenafil endast initieras om patientens behandling med alfablockerare är stabil. Hos dessa ska vardenafil initieras med den lägsta rekommenderade startdosen på 5 mg. Levitra kan administreras tillsammans med tamsulosin när som helst. När vardenafil förskrivs samtidigt med andra alfa-receptorblockerare ska separation av doserna beaktas (se avsnitt 4.4).

Inga signifikanta interaktioner påvisades när warfarin (25 mg), som metaboliseras av CYP2C9, eller digoxin (0,375 mg) gavs samtidigt med vardenafil (20 mg). Den relativa biotillgängligheten för glibenklamid (3,5 mg) påverkades inte vid samtidig administrering av vardenafil (20 mg). I en specifik studie, där vardenafil (20 mg) gavs samtidigt med ”slow release”- nifedipin (30 och 60 mg) till patienter med högt blodtryck sågs en ytterligare reduktion av systoliska blodtrycket (liggande) med 6 mm Hg och av diastoliska blodtrycket (liggande) med 5 mm Hg, följt av en ökad hjärtfrekvens med 4 slag per minut.

När vardenafil (20 mg) och alkohol (medelvärde av maximal koncentration av alkohol i blodet på 73 mg/dl) togs samtidigt, förstärkte inte vardenafil alkoholens effekter på blodtryck och hjärtfrekvens, och vardenafil farmakokinetik påverkades ej.

Vardenafil (10 mg) förstärkte inte den av acetylsalicylsyra (2 x 81 mg) förlängda blödningstiden.

4.6 Graviditet och amning

Levitra skall inte användas av kvinnor. Inga studier av vardenafil har utförts på gravida kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Då yrsel och synstörningar rapporterats i kliniska prövningar med vardenafil bör patienter vara uppmärksamma på hur de reagerar på Levitra innan de kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Mer än 9500 patienter har fått Levitra i kliniska prövningar. Biverkningarna var generellt övergående och lätta till måttliga i svårighetsgrad. De vanligaste rapporterade biverkningarna som förekommer hos $\geq 10\%$ av patienterna är huvudvärk och flush.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Följande biverkningar har rapporterats:

Klassificering av organsystem	Mycket vanlig ($\geq 1/10$)	Vanlig ($\geq 1/100$ och $< 1/10$)	Mindre vanlig ($\geq 1/1000$ och $< 1/100$)*	Sällsynt ($\geq 1/10000$ och $< 1/1000$)*	Okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data)
Immunsystemet				Överkänslighet	
Psykiska störningar				Ångest	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Somnolens	Syncope Krampanfall Transitorisk global amnesi	
Ögon inkl. relaterade undersökningar			Ökad lakrimation Synrubbingar (inkl. ökad känslighet för ljus) Kromatopsi Konjunktivit Dimsyn	Ökat intraokulärt tryck	Icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati Synstörning
Öron och balansorgan					Plötsligt hörselbortfall* *
Hjärtat inkl. relaterade undersökningar			Takykardi Palpitationer	Angina pectoris Myokardischemi	Hjärtinfarkt
Blodkärl inkl. relaterade undersökningar	Flush		Hypertension Hypotension Ortostatism		

Klassificering av organsystem	Mycket vanlig (≥1/10)	Vanlig (≥1/100 och <1/10)	Mindre vanlig (≥1/1000 och <1/100)*	Sällsynt (≥1/10000 och <1/1000)*	Okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Nästappa	Dyspné Epistaxis	Larynxödem	
Magtarmkanalen inkl. relaterade undersökningar		Dyspepsi Illamående	Onormala levervärden Förhöjt γ -GT		
Hud och subkutan vävnad			Fotosensitivitetsreaktion Ansiktsödem Utslag		
Muskuloskeletala systemet och bindväv inkl. relaterade undersökningar			Förhöjt blodkreatin-fosfokinas Myalgi Ryggont	Muskel-stelhet	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Priapism Förlängda eller smärtsamma erektioner	

*För biverkningar rapporterade hos <1% av patienterna, anges endast de som ger anledning till särskild uppmärksamhet, på grund av deras möjliga samband med allvarliga sjukdomstillstånd eller på grund av annan klinisk relevans.

** Plötslig hörselnedsättning eller dövhet har i enstaka fall efter marknadsföring och i kliniska studier rapporterats vid användning av PDE5-hämmare, inklusive vardenafil.

Rapporter efter godkännandet av ett annat läkemedel i denna klass: Blodkärl: Efter godkännandet av ett annat läkemedel i denna klass har det rapporterats ett tidssamband mellan intag av detta läkemedel, och utträdet av allvarliga kardiovaskulära händelser, som inkluderar cerebrovaskulär blödning, plötslig hjärtöd, transitorisk ischemisk attack, instabil angina och ventrikulär arytmi.

4.9 Överdoser

I endosstudier på friska frivilliga tolererades doser upp till och med 80 mg per dygn utan att allvarliga biverkningar visades.

När vardenafil gavs i högre doser och oftare än rekommenderat (40 mg två gånger dagligen) rapporterades fall av allvarlig ryggsmärta. Detta hade inget samband med muskeltoxicitet eller neurologisk toxicitet.

Vid överdosering skall sedvanliga understödande åtgärder vidtagas efter behov. Njurdialys förväntas inte öka clearance, eftersom vardenafil i hög grad är bundet till plasmaproteiner och inte i nämnvärd utsträckning utsöndras i urinen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel vid erektil dysfunktion, ATC-kod G04BE09

Vardenafil är en peroral behandling för förbättring av erektil funktion hos män med erektil dysfunktion. Vid naturliga förhållanden, det vill säga med sexuell stimulering, återupprättas nedsatt erektil funktion genom att öka blodflödet till penis.

Erektion av penis är en hemodynamisk process. Vid sexuell stimulering frisätts kväioxid. Detta aktiverar enzymet guanylatcyklas vilket resulterar i en ökad nivå cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP) i corpus cavernosum. Detta ger i sin tur relaxation av glatt muskulatur, vilket tillåter ökat inflöde av blod i penis. Nivån av cGMP regleras av synteshastigheten via guanylatcyklas och av nedbrytningshastigheten via cGMP-hydrolyserande fosfodiesteraser (PDE-enzym).

Vardenafil är en stark och selektiv hämmare av cGMP-specifikt fosfodiesteras typ 5 (PDE5), det mest betydelsefulla PDE-enzymet i human corpus cavernosum. Vardenafil ökar kraftigt effekten av endogen kväioxid i corpus cavernosum genom att hämma PDE5. När kväioxid frisätts som svar på sexuell stimulering resulterar vardenafils hämning av PDE5 i ökade nivåer av cGMP i corpus cavernosum. Sexuell stimulering krävs därför för att få fram vardenafils gynnsamma terapeutiska effekter.

In vitro studier har visat att vardenafil hämmar PDE5 kraftigare än andra kända fosfodiesterasenzym (>15 gånger i förhållande till PDE6, >130 gånger i förhållande till PDE1, >300 gånger i förhållande till PDE11, och >1000 gånger i förhållande till PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 och PDE10).

I en pletysmografistudie (RigiScan), åstadkom vardenafil 20 mg, erektioner som ansågs tillräckliga för penetration (60% rigiditet enligt RigiScan) hos vissa män så tidigt som 15 minuter efter dosintag. Försökspersonernas samlade respons på vardenafil blev statistiskt signifikant jämfört med placebo 25 minuter efter dosintaget.

Vardenafil ger lätt och övergående sänkning av blodtrycket vilket i majoriteten av fallen, inte ger några kliniska effekter. Den genomsnittliga maximala sänkningen av systoliskt blodtryck (liggande) var jämfört med placebo -6,9 mm Hg för 20 mg och -4,3 mm Hg för 40 mg vardenafil. Dessa effekter är förenliga med de vasodilaterande effekterna av PDE5-hämmarna och beror förmodligen på ökade cGMP-nivåer i glatta muskelceller i blodkärlen.

Enstaka och upprepade perorala doser av vardenafil upp till 40 mg gav inte några kliniskt relevanta förändringar av EKG hos friska frivilliga manliga försökspersoner.

En endos, dubbel-blind, cross-over, randomiserad studie på 59 friska män, jämförde effekterna på QT-intervallet av vardenafil (10 mg och 80 mg), sildenafil (50 mg och 400 mg) och placebo. Moxifloxacin (400 mg) inkluderades som en aktiv intern kontroll. Effekter på QT-intervallet mättes 1 timme efter dosintag (genomsnittligt Tmax för vardenafil). Det primära målet för denna studie var att utesluta en effekt större än 10 msec (det vill säga att visa brist på effekt) på QTc-intervall med en enstaka oral dos av 80 mg vardenafil jämfört med placebo, uppmätt som förändring i Fridericia's beräkningsformel ($QTcF = QT/RR^{1/3}$) vid tidpunkten 1 timme efter dosering, jämfört med utgångsvärde. Resultaten för vardenafil visade en ökning på QTc (Fridericia) på 8 msec (90% CI: 6-9) och 10 msec (90% CI: 8-11) vid 10 och 80 mg doser jämfört med placebo och en ökning av QTci på 4 msec (90% CI: 3-6) och 6 msec (90% CI: 4-7) vid 10 och 80 mg doser jämfört med placebo. Vid Tmax, låg endast förändringen på QTcF-medelvärdet för vardenafil utanför det studiegrundade gränsvärdet (medel 10 msec, 90% CI (8-11)). Vid användning av den individuella korrektionsformeln, hamnade inget av dessa värden utanför gränsvärdet.

I en separat studie efter marknadsföring på 44 friska frivilliga gavs enstaka doser av 10 mg vardenafil eller 50 mg sildenafil samtidigt med 400 mg gatifloxacin, en substans med jämförbar QT-effekt. Både för vardenafil och sildenafil ökade Fridericia QTc-effekten med 4 msec (vardenafil) respektive 5 msec (sildenafil) jämfört med vardera substans för sig. Den faktiska kliniska betydelsen av dessa QT-förändringar är inte känd.

Ytterligare information om kliniska prövningar

I kliniska prövningar har vardenafil givits till över 3750 män med erektil dysfunktion (ED) i åldrarna 18-89 år, varav många hade flera andra sjukdomstillstånd. Över 1630 patienter har behandlats med Levitra i sex månader eller längre. Av dessa, har över 730 behandlats i ett år eller längre. Följande patientgrupper var representerade: äldre (22%), patienter med högt blodtryck (35%), diabetes mellitus

(29%), ischemisk hjärtsjukdom och andra kardiovaskulära sjukdomar (7%), kronisk lungsjukdom (5%), hyperlipidemi, (22%), depression (5%), total prostatektomi (9%). Följande grupper var inte lika väl representerade i kliniska prövningar: äldre (>75 år 2,4%), och patienter med vissa kardiovaskulära tillstånd (se avsnitt 4.3). Inga kliniska prövningar har utförts på patienter med sjukdomar i CNS (förutom ryggmärgsskada), patienter med allvarlig njur- eller leverfunktionsnedsättning, bäckenkirurgi (undantag prostatektomi med bevarad nervfunktion) eller patienter som genomgått trauma eller strålbehandling eller de som har nedsatt sexuell lust eller anatomisk deformation av penis.

Genomgående i de pivotala studierna resulterade behandling med vardenafil i en förbättring av erektil funktion jämfört med placebo. Bland de få patienter som försökte sig på samlag upp till 4-5 timmar efter dosintag var frekvensen lyckad penetration och bibehållande av erektionen genomgående större än för placebo.

I studier med fasta doser hos en bred population av män med erektil dysfunktion, upplevde 68% (5 mg), 76% (10 mg) och 80% (20 mg) av patienterna att penetrationen var lyckad (SEP 2) jämfört med 49% för placebo under en tre månaders studieperiod. Förmågan att behålla erektionen (SEP 3) hos denna breda ED-population angavs till 53% (5 mg), 63% (10 mg) och 65% (20 mg) jämfört med 29% för placebo.

I poolade data från de större effektstudierna, var andelen patienter som fått vardenafil och för vilka penetration lyckats följande: psykogen erektil dysfunktion (77-87%), kombinerad erektil dysfunktion (69-83%), organisk erektil dysfunktion (64-75%), äldre (52-75%), ischemisk hjärtsjukdom (70-73%), hyperlipidemi (62-73%), kronisk lungsjukdom (74-78%), depression (59-69%), och patienter som samtidigt behandlades med antihypertensiva medel (62-73%).

I en klinisk prövning på patienter med diabetes mellitus, förbättrade vardenafil jämfört med placebo signifikant poängställningen för erektil funktionsdomän, förmågan att få och bibehålla en erektion tillräckligt länge för att genomföra samlag och styvhet i penis vid vardenafildoser på 10 och 20 mg. Svarefrekvensen för förmåga att få och bibehålla erektion var 61% respektive 49% för 10 mg, och 64% respektive 54% för 20 mg vardenafil jämfört med 36% respektive 23% för placebo för patienter som genomförde tre månaders behandling.

I en klinisk prövning på prostatektomerade patienter förbättrade vardenafil jämfört med placebo signifikant poängställningen för erektil funktionsdomän, förmågan att få och bibehålla en erektion tillräckligt länge för att genomföra samlag och styvhet i penis vid vardenafildoser på 10 och 20 mg. Svarefrekvensen för förmåga att få och bibehålla en erektion var 47% respektive 37% för 10 mg, och 48% respektive 34% för 20 mg vardenafil jämfört med 22% respektive 10% för placebo för patienter som genomförde tre månaders behandling.

I en klinisk prövning med flexibel dosering på patienter med ryggmärgsskada förbättrade vardenafil signifikant poängställningen för erektil funktionsdomän, förmågan att få och bibehålla en erektion tillräckligt länge för att genomföra samlag och styvhet i penis jämfört med placebo. Antalet patienter som återgick till normal poängställning i IIEF-domänen (>26) var 53% för vardenafil jämfört med 9% för placebo. Svarefrekvenserna för förmåga att få och bibehålla en erektion var 76% och 59% för vardenafil jämfört med 41% och 22% för placebo för patienter som fullföljde tre månaders behandling. Skillnaderna var kliniskt och statistiskt signifikanta ($p < 0.001$).

Säkerhet och effekt av vardenafil kvarstod i långtidsstudier.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Vardenafil absorberas snabbt med maximala plasmakoncentrationer hos en del män så tidigt som 15 minuter efter peroralt intag. Maximala plasmakoncentrationer uppnås emellertid i 90% av fallen mellan 30 och 120 minuter (median 60 minuter) efter peroralt dosintag i fastande tillstånd. Den

genomsnittliga absoluta orala biotillgängligheten är 15%. Efter peroral dosering med vardenafil ökar AUC och C_{\max} nästan proportionellt med dosen över det rekommenderade dosintervallet (5-20 mg).

När vardenafil tas tillsammans med en fettrik måltid (57% fettinnehåll), reduceras absorptions hastigheten med en höjning av medianvärdet för T_{\max} med en timme och en genomsnittlig sänkning av C_{\max} med 20%. AUC för vardenafil påverkas inte. Efter en måltid som innehåller 30% fett är hastigheten och graden av absorption för vardenafil (T_{\max} , C_{\max} och AUC) oförändrad jämfört med administrering i fastande tillstånd.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state för vardenafil är 208 l, vilket tyder på distribution ut i vävnaderna. Vardenafil och den viktigaste cirkulerande metaboliten (M1) är i hög grad bundet till plasmaproteiner (cirka 95% för vardenafil eller M1). För vardenafil såväl som för M1 är proteinbindningen oberoende av den totala läkemedelskoncentrationen.

Baserat på mätningar av vardenafil i sädesvätska från friska försökspersoner 90 minuter efter dosintag, förekommer inte mer än 0,00012% av given dos i sädesvätskan hos patienter.

Metabolism

Vardenafil metaboliseras främst genom levermetabolism via cytokrom P450 (CYP) isoenzymet 3A4 med viss medverkan av CYP3A5 och isoenzymerna av CYP2C.

Hos människor härrör den viktigaste cirkulerande metaboliten (M1) från desetylering av vardenafil och den metaboliseras vidare med en halveringstid i plasma på cirka 4 timmar. Delar av M1 förekommer i form av glukuronid i systemcirkulationen. Metaboliten M1 uppvisar en selektivitetsprofil för fosfodiesteraser som liknar vardenafil och en *in vitro* styrka gentemot fosfodiesteras 5 på cirka 28% jämfört med vardenafil, vilket ger ett effektbidrag med cirka 7%.

Elimination

Totalt clearance för vardenafil är 56 l/timme vilket medför en terminal halveringstid på cirka 4-5 timmar. Efter peroral administrering utsöndras vardenafil som metaboliter huvudsakligen i faeces (cirka 91-95% av given dos) och i mindre grad i urinen (cirka 2-6% av given dos).

Farmakokinetik hos speciella patientgrupper

Äldre

Leverclearance för vardenafil hos friska äldre försökspersoner (65 år eller över) reducerades jämfört med friska yngre frivilliga (18-45 år). I genomsnitt hade äldre män 52% högre AUC, och 34% högre C_{\max} än yngre män (se avsnitt 4.2).

Njurinsufficiens

Hos frivilliga försökspersoner med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min) var farmakokinetiken för vardenafil likartad med den hos en kontrollgrupp med normal njurfunktion. Hos frivilliga med allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance <30 ml/min) ökade medelvärdet för AUC med 21% och medelvärdet för C_{\max} minskade med 23%, jämfört med frivilliga utan nedsatt njurfunktion. Ingen statistiskt signifikant korrelation observerades mellan kreatininclearance och vardenafil exponering (AUC och C_{\max}) (se avsnitt 4.2). Farmakokinetiken för vardenafil har inte studerats hos patienter som kräver dialys (se avsnitt 4.3).

Leverinsufficiens

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A och B), reduceras clearance för vardenafil i proportion till graden av leverfunktionsnedsättning. Hos patienter med lätt nedsättning av leverfunktionen (Child-Pugh A), ökade medelvärdet för AUC och C_{\max} med 17% respektive 22%, jämfört med en kontrollgrupp med friska försökspersoner. Hos patienter med måttlig nedsättning

(Child-Pugh B), ökade medelvärdet för AUC och C_{\max} med 160% respektive 133%, jämfört med en kontrollgrupp med friska försökspersoner (se avsnitt 4.2). Vardenafils farmakokinetik hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) har inte undersökts (se avsnitt 4.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, reproduktionseffekter, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

krosprovidon

magnesiumstearat

mikrokristallin cellulosa

vattenfri, kolloidal kiseldioxid

Filmöverdrag:

makrogol 400

hypromellos

titandioxid (E171)

gul järnoxid (E172)

röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polypropen/Aluminiumfolie blister i kartong med 2, 4, 8, 12 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG,
D-513 68 Leverkusen,
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/248/009-012

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 6 mars 2003

Datum för senast förnyat godkännande: 6 mars 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEA:s) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Bayer HealthCare AG
D-51368 Leverkusen
Tyskland

B VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Receptbelagt läkemedel.

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MÄRKNING YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Levitra 5 mg filmdragerade tabletter
vardenafil

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje tablett innehåller 5 mg vardenafil (som hydrokloridtrihydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

2 filmdragerade tabletter
4 filmdragerade tabletter
8 filmdragerade tabletter
12 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Levitra 5 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levitra 5 mg filmdragerade tabletter
vardenafil

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MÄRKNING YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Levitra 10 mg filmdragerade tabletter
vardenafil

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje tablett innehåller 10 mg vardenafil (som hydrokloridtrihydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

2 filmdragerade tabletter
4 filmdragerade tabletter
8 filmdragerade tabletter
12 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Levitra 10 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levitra 10 mg filmdragerade tabletter
vardenafil

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MÄRKNING YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Levitra 20 mg filmdragerade tabletter
vardenafil

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje tablett innehåller 20 mg vardenafil (som hydrokloridtrihydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

2 filmdragerade tabletter
4 filmdragerade tabletter
8 filmdragerade tabletter
12 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Levitra 20 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levitra 20 mg filmdragerade tabletter
vardenafil

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Levitra 5 mg filmdragerade tabletter Vardenafil

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa om den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Levitra är och vad det används för
2. Innan du tar Levitra
3. Hur du tar Levitra
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Levitra ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD LEVITRA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Levitra tillhör en grupp läkemedel som används för att behandla svårigheter med att få och behålla en erektion (erektil dysfunktion).

Om svårigheter med erektion

Åtminstone 1 av 10 män har någon gång problem med att få eller bibehålla erektion. Det kan finnas fysiska orsaker eller psykologiska orsaker, eller en blandning av båda. Vad det än beror på så gör förändringar i muskler och blodkärl att det inte stannar tillräckligt med blod kvar i penis för att göra den styv och behålla den styv.

Hur Levitra fungerar

Levitra verkar endast när du är sexuellt stimulerad. Levitra minskar effekten av de naturliga ämnena i din kropp, vilket gör att erektionen försvinner. Levitra tillåter en erektion att kvarstå tillräckligt länge för att du ska få en tillfredställande fullföljd sexuell aktivitet.

2. INNAN DU TAR LEVITRA

Ta inte Levitra

- Om du är allergisk (överkänslig) mot vardenafil eller något av övriga innehållsämnen i Levitra. Se innehållsämnen avsnitt 6. Tecken på en allergisk reaktion inbegriper hudutslag, klåda, svullet ansikte eller svullna läppar och andnöd.
- Om du tar mediciner innehållande nitrater, såsom glyceroltrinitrat mot kärlkramp eller kväveoxid-donatorer såsom amylnitrit. Ditt blodtryck kan allvarligt påverkas genom att ta dessa läkemedel samtidigt med Levitra.
- Om du tar ritonavir eller indinavir, läkemedel mot HIV.
- Om du är över 75 år och tar ketokonazol eller itrakonazol, läkemedel mot svamp.
- Om du har allvarliga hjärt- eller leverproblem.
- Om du får njurdialys.
- Om du nyligen har haft stroke eller hjärtinfarkt.
- Om du har eller har haft lågt blodtryck.
- Om det finns ärftliga ögonsjukdomar i din släkt (såsom näthinneinflammation).

- Om du någon gång har haft ett tillstånd som inneburit att du förlorat synen genom skada på synnerven vilket kan orsakas av otillräcklig blodtillförsel, så kallad icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION).

Var särskilt försiktig med Levitra

- Om du har problem med hjärtat. Det kan vara riskfyllt för dig att ha sex.
- Om du har oregelbunden hjärtrytm (hjärtarytmi) eller medfödd hjärtsjukdom som påverkar ditt elektrokardiogram (EKG).
- Om du har något kroppsligt tillstånd som har inverkan på penisformen. Detta inkluderar tillstånd kallade *vinkling*, *Peyronie's sjukdom* och *bindvävssjukdom i svällkropparna*.
- Om du har en sjukdom som kan ge erektioner som inte försvinner (*priapism*). Detta inbegriper *sickelcellanemi*, *multipelt myelom* och *leukemi*.
- Om du har magsår (också kallat *gastriskt* eller *peptiskt* magsår).
- Om du har rubbningar i blodets förmåga att koagulera (såsom *hemofili*).
- Om du använder några andra behandlingar mot erektionssvårigheter.
- Om du upplever plötslig synförsämring eller synförlust, sluta ta Levitra och kontakta omedelbart din läkare.

Levitra är för män som är 18 år och äldre

Det är inte avsett för användning till kvinnor, barn eller män under 18 år.

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Levitra går vanligen bra ihop med de flesta mediciner. Några kan dock orsaka problem, särskilt dessa:

- Nitrater, läkemedel mot kärlkramp eller kväveoxid-donatorer, såsom amylnitrit. Ditt blodtryck kan allvarligt påverkas genom att ta dessa läkemedel samtidigt med Levitra. *Tala med en läkare innan du tar Levitra.*
- Läkemedel som påverkar hjärtrytmen, såsom kinidin, prokainamid, amiodaron eller sotalol.
- Ritonavir eller indinavir, läkemedel mot HIV. *Tala med din läkare innan du tar Levitra.*
- Ketokonazol eller itrakonazol, läkemedel mot svamp.
- Erytromycin eller klaritromycin, makrolid antibiotika.
- Alfa-receptorblockerare, en typ av läkemedel som används vid behandling mot högt blodtryck och godartad prostataförstoring.

Intag av Levitra med mat och dryck

- Du kan ta Levitra med eller utan mat – men helst inte efter en tung eller fettrik måltid eftersom det kan försena effekten.
- Drick inte grapefruktjuice när du använder Levitra. Det kan påverka effekten av läkemedlet.
- Intag av alkohol kan göra erektionssvårigheterna värre.

Graviditet och amning

Levitra ska inte användas till kvinnor.

Körförmåga och användning av maskiner

Levitra kan göra att en del människor känner sig yra eller påverka deras syn. Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig yr, eller om din syn är påverkad efter att ha tagit Levitra.

3. HUR DU TAR LEVITRA

Ta alltid Levitra enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Vanlig dos är 10 mg.

Ta en tablett Levitra ungefär 25 till 60 minuter före sexuell aktivitet. Med sexuell stimulering kan du få en erektion någon gång mellan 25 minuter och upp till 4 till 5 timmar efter att ha tagit Levitra.

- Svälj en tablett med ett glas vatten.

Använd inte Levitra mer än en gång per dygn.

Tala om för läkaren om du tror att Levitra är för stark eller för svag. Han eller hon kan ordinera en annan dos, beroende på hur bra det fungerar för dig.

Om du har tagit för stor mängd av Levitra

Män som tar för mycket Levitra kan uppleva fler biverkningar eller få allvarlig ryggsmärta. Om du tar mer Levitra än du borde ska du tala om det för din läkare.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Levitra orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningarna är av lätt till måttlig svårighetsgrad. Tänkbara biverkningar är redovisade i följande kategorier:

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 användare av 10)

- Huvudvärk
- Blodvallning

Vanliga biverkningar (förekommer hos 1 till 10 användare av 100)

- Magbesvär
- Sjukdomskänsla (illamående)
- Yrsel
- Nästäppa eller rinnande näsa

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos 1 till 10 användare av 1000)

- Känslighet i huden för solljus
- Högt eller lågt blodtryck
- Rygg- eller muskelsmärta
- Påverkan på synen
- Blodsprängda eller rinnande ögon
- Utslag
- Sömnighet
- Effekt på resultaten av blodprover för att kontrollera leverfunktionen
- Förhöjda blodvärden av muskelenzymet kreatinfosfokinas
- Andfåddhet
- Ökad hjärtfrekvens eller hjärtklappning
- Näsblödningar
- Ansiktssvullnad

Sällsynta biverkningar (förekommer hos 1 till 10 användare av 10 000)

- Svimning
- Muskelstelhet
- Ökat tryck i ögat (glaukom)
- Förlängda och smärtsamma erektioner
- Allergisk reaktion
- Effekter på hjärtat (såsom angina)
- Ångest
- Svullnad i halsen
- Övergående minnesförlust (såsom transitorisk global amnesi)
- Krampanfall

Partiell, plötslig, tillfällig eller permanent synförsämring eller synförlust på ena eller båda ögonen har upplevts av patienter.

Plötslig hörselnedsättning eller dövhet har rapporterats.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR LEVITRA SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är vardenafil. Varje tablett innehåller 5 mg vardenafil (som hydrokloridtrihydrat).
- Övriga innehållsämnen i tablettarna är:
Tablettkärna: kros повідon, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, kolloidal kiseldioxid (vattenfri).
Film dragering: makrogol 400, hypromellos, titandioxid (E 171), järnoxid gul (E 172), järnoxid röd (E 172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Levitra 5 mg film dragerade tabletter är orange med BAYER-logon på en sidan och styrkan (5) på den andra. Varje förpackning innehåller blisterkartor med 2, 4, 8 eller 12 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande av försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning: Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Tyskland.

Tillverkare: Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Tyskland.

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Levitra 10 mg filmdragerade tabletter Vardenafil

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa om den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Levitra är och vad det används för
2. Innan du tar Levitra
3. Hur du tar Levitra
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Levitra ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD LEVITRA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Levitra tillhör en grupp läkemedel som används för att behandla svårigheter med att få och behålla en erektion (erektil dysfunktion).

Om svårigheter med erektion

Åtminstone 1 av 10 män har någon gång problem med att få eller bibehålla erektion. Det kan finnas fysiska orsaker eller psykologiska orsaker, eller en blandning av båda. Vad det än beror på så gör förändringar i muskler och blodkärl att det inte stannar tillräckligt med blod kvar i penis för att göra den styv och behålla den styv.

Hur Levitra fungerar

Levitra verkar endast när du är sexuellt stimulerad. Levitra minskar effekten av de naturliga ämnena i din kropp, vilket gör att erektionen försvinner. Levitra tillåter en erektion att kvarstå tillräckligt länge för att du ska få en tillfredställande fullföljd sexuell aktivitet.

2. INNAN DU TAR LEVITRA

Ta inte Levitra

- Om du är allergisk (överkänslig) mot vardenafil eller något av övriga innehållsämnen i Levitra. Se innehållsämnen avsnitt 6. Tecken på en allergisk reaktion inbegriper hudutslag, klåda, svullet ansikte eller svullna läppar och andnöd.
- Om du tar mediciner innehållande nitrater, såsom glyceroltrinitrat mot kärkramp eller kväveoxid-donatorer såsom amylnitrit. Ditt blodtryck kan allvarligt påverkas genom att ta dessa läkemedel samtidigt med Levitra.
- Om du tar ritonavir eller indinavir, läkemedel mot HIV.
- Om du är över 75 år och tar ketokonazol eller itrakonazol, läkemedel mot svamp.
- Om du har allvarliga hjärt- eller leverproblem.
- Om du får njurdialys.
- Om du nyligen har haft stroke eller hjärtinfarkt.
- Om du har eller har haft lågt blodtryck.
- Om det finns ärftliga ögonsjukdomar i din släkt (såsom näthinneinflammation).

- Om du någon gång har haft ett tillstånd som inneburit att du förlorat synen genom skada på synnerven vilket kan orsakas av otillräcklig blodtillförsel, så kallad icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION).

Var särskilt försiktig med Levitra

- Om du har problem med hjärtat. Det kan vara riskfyllt för dig att ha sex.
- Om du har oregelbunden hjärtrytm (hjärtarytmi) eller medfödd hjärtsjukdom som påverkar ditt elektrokardiogram (EKG).
- Om du har något kroppsligt tillstånd som har inverkan på penisformen. Detta inkluderar tillstånd kallade *vinkling*, *Peyronie's sjukdom* och *bindvävssjukdom i svällkropparna*.
- Om du har en sjukdom som kan ge erektioner som inte försvinner (*priapism*). Detta inbegriper *sickelcellanemi*, *multipelt myelom* och *leukemi*.
- Om du har magsår (också kallat *gastriskt* eller *peptiskt* magsår).
- Om du har rubbningar i blodets förmåga att koagulera (såsom *hemofili*).
- Om du använder några andra behandlingar mot erektionssvårigheter.
- Om du upplever plötslig synförsämring eller synförlust, sluta ta Levitra och kontakta omedelbart din läkare.

Levitra är för män som är 18 år och äldre

Det är inte avsett för användning till kvinnor, barn eller män under 18 år.

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Levitra går vanligen bra ihop med de flesta mediciner. Några kan dock orsaka problem, särskilt dessa:

- Nitrater, läkemedel mot kärlkramp eller kväveoxid-donatorer, såsom amylnitrit. Ditt blodtryck kan allvarligt påverkas genom att ta dessa läkemedel samtidigt med Levitra. *Tala med en läkare innan du tar Levitra.*
- Läkemedel som påverkar hjärtrytmen, såsom kinidin, prokainamid, amiodaron eller sotalol.
- Ritonavir eller indinavir, läkemedel mot HIV. *Tala med din läkare innan du tar Levitra.*
- Ketokonazol eller itrakonazol, läkemedel mot svamp.
- Erytromycin eller klaritromycin, makrolid antibiotika.
- Alfa-receptorblockerare, en typ av läkemedel som används vid behandling mot högt blodtryck och godartad prostataförstoring.

Intag av Levitra med mat och dryck

- Du kan ta Levitra med eller utan mat – men helst inte efter en tung eller fettrik måltid eftersom det kan försena effekten.
- Drick inte grapefruktjuice när du använder Levitra. Det kan påverka effekten av läkemedlet.
- Intag av alkohol kan göra erektionssvårigheterna värre.

Graviditet och amning

Levitra ska inte användas till kvinnor.

Körförmåga och användning av maskiner

Levitra kan göra att en del människor känner sig yra eller påverka deras syn. Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig yr, eller om din syn är påverkad efter att ha tagit Levitra.

3. HUR DU TAR LEVITRA

Ta alltid Levitra enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Vanlig dos är 10 mg.

Ta en tablett Levitra ungefär 25 till 60 minuter före sexuell aktivitet. Med sexuell stimulering kan du få en erektion någon gång mellan 25 minuter och upp till 4 till 5 timmar efter att ha tagit Levitra.

- Svälj en tablett med ett glas vatten.
- Använd inte Levitra mer än en gång per dygn.

Tala om för läkaren om du tror att Levitra är för stark eller för svag. Han eller hon kan ordinera en annan dos, beroende på hur bra det fungerar för dig.

Om du har tagit för stor mängd av Levitra

Män som tar för mycket Levitra kan uppleva fler biverkningar eller få allvarlig ryggsmärta. Om du tar mer Levitra än du borde ska du tala om det för din läkare.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Levitra orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningarna är av lätt till måttlig svårighetsgrad. Tänkbara biverkningar är redovisade i följande kategorier:

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 användare av 10)

- Huvudvärk
- Blodvallning

Vanliga biverkningar (förekommer hos 1 till 10 användare av 100)

- Magbesvär
- Sjukdomskänsla (illamående)
- Yrsel
- Nästäppa eller rinnande näsa

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos 1 till 10 användare av 1000)

- Känslighet i huden för solljus
- Högt eller lågt blodtryck
- Rygg- eller muskelsmärta
- Påverkan på synen
- Blodsprängda eller rinnande ögon
- Utslag
- Sömnighet
- Effekt på resultaten av blodprover för att kontrollera leverfunktionen
- Förhöjda blodvärden av muskelenzymet kreatinfosfokinas
- Andfåddhet
- Ökad hjärtfrekvens eller hjärtklappning
- Näsblödningar
- Ansiktssvullnad

Sällsynta biverkningar (förekommer hos 1 till 10 användare av 10 000)

- Svimning
- Muskelstelhet
- Ökat tryck i ögat (glaukom)
- Förlängda och smärtsamma erektioner
- Allergisk reaktion
- Effekter på hjärtat (såsom angina)
- Ångest
- Svullnad i halsen
- Övergående minnesförlust (såsom transitorisk global amnesi)
- Krampanfall

Partiell, plötslig, tillfällig eller permanent synförsämring eller synförlust på ena eller båda ögonen har upplevts av patienter.

Plötslig hörselnedsättning eller dövhet har rapporterats.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR LEVITRA SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är vardenafil. Varje tablett innehåller 10 mg vardenafil (som hydrokloridtrihydrat).
- Övriga innehållsämnen i tablettarna är:
Tablettkärna: kros повідon, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, kolloidal kiseldioxid (vattenfri).
Film dragering: makrogol 400, hypromellos, titandioxid (E 171), järnoxid gul (E 172), järnoxid röd (E 172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Levitra 10 mg film dragerade tabletter är orange med BAYER-logon på en sidan och styrkan (10) på den andra. Varje förpackning innehåller blisterkartor med 2, 4, 8 eller 12 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande av försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning: Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Tyskland.

Tillverkare: Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Tyskland.

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEA:s) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Levitra 20 mg filmdragerade tabletter Vardenafil

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa om den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Levitra är och vad det används för
2. Innan du tar Levitra
3. Hur du tar Levitra
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Levitra ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD LEVITRA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Levitra tillhör en grupp läkemedel som används för att behandla svårigheter med att få och behålla en erektion (erektil dysfunktion).

Om svårigheter med erektion

Åtminstone 1 av 10 män har någon gång problem med att få eller bibehålla erektion. Det kan finnas fysiska orsaker eller psykologiska orsaker, eller en blandning av båda. Vad det än beror på så gör förändringar i muskler och blodkärl att det inte stannar tillräckligt med blod kvar i penis för att göra den styv och behålla den styv.

Hur Levitra fungerar

Levitra verkar endast när du är sexuellt stimulerad. Levitra minskar effekten av de naturliga ämnena i din kropp, vilket gör att erektionen försvinner. Levitra tillåter en erektion att kvarstå tillräckligt länge för att du ska få en tillfredställande fullföljd sexuell aktivitet.

2. INNAN DU TAR LEVITRA

Ta inte Levitra

- Om du är allergisk (överkänslig) mot vardenafil eller något av övriga innehållsämnen i Levitra. Se innehållsämnen avsnitt 6. Tecken på en allergisk reaktion inbegriper hudutslag, klåda, svullet ansikte eller svullna läppar och andnöd.
- Om du tar mediciner innehållande nitrater, såsom glyceroltrinitrat mot kärkramp eller kväveoxid-donatorer såsom amylnitrit. Ditt blodtryck kan allvarligt påverkas genom att ta dessa läkemedel samtidigt med Levitra.
- Om du tar ritonavir eller indinavir, läkemedel mot HIV.
- Om du är över 75 år och tar ketokonazol eller itrakonazol, läkemedel mot svamp.
- Om du har allvarliga hjärt- eller leverproblem.
- Om du får njurdialys.
- Om du nyligen har haft stroke eller hjärtinfarkt.
- Om du har eller har haft lågt blodtryck.
- Om det finns ärftliga ögonsjukdomar i din släkt (såsom näthinneinflammation).

- Om du någon gång har haft ett tillstånd som inneburit att du förlorat synen genom skada på synnerven vilket kan orsakas av otillräcklig blodtillförsel, så kallad icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION).

Var särskilt försiktig med Levitra

- Om du har problem med hjärtat. Det kan vara riskfyllt för dig att ha sex.
- Om du har oregelbunden hjärtrytm (hjärtarytmi) eller medfödd hjärtsjukdom som påverkar ditt elektrokardiogram (EKG).
- Om du har något kroppsligt tillstånd som har inverkan på penisformen. Detta inkluderar tillstånd kallade *vinkling*, *Peyronie's sjukdom* och *bindvävssjukdom i svällkropparna*.
- Om du har en sjukdom som kan ge erektioner som inte försvinner (*priapism*). Detta inbegriper *sickelcellanemi*, *multipelt myelom* och *leukemi*.
- Om du har magsår (också kallat *gastriskt* eller *peptiskt* magsår).
- Om du har rubbningar i blodets förmåga att koagulera (såsom *hemofili*).
- Om du använder några andra behandlingar mot erektionssvårigheter.
- Om du upplever plötslig synförsämring eller synförlust, sluta ta Levitra och kontakta omedelbart din läkare.

Levitra är för män som är 18 år och äldre

Det är inte avsett för användning till kvinnor, barn eller män under 18 år.

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Levitra går vanligen bra ihop med de flesta mediciner. Några kan dock orsaka problem, särskilt dessa:

- Nitrater, läkemedel mot kärlkramp eller kväveoxid-donatorer, såsom amylnitrit. Ditt blodtryck kan allvarligt påverkas genom att ta dessa läkemedel samtidigt med Levitra. *Tala med en läkare innan du tar Levitra.*
- Läkemedel som påverkar hjärtrytmen, såsom kinidin, prokainamid, amiodaron eller sotalol.
- Ritonavir eller indinavir, läkemedel mot HIV. *Tala med din läkare innan du tar Levitra.*
- Ketokonazol eller itrakonazol, läkemedel mot svamp.
- Erytromycin eller klaritromycin, makrolid antibiotika.
- Alfa-receptorblockerare, en typ av läkemedel som används vid behandling mot högt blodtryck och godartad prostataförstoring.

Intag av Levitra med mat och dryck

- Du kan ta Levitra med eller utan mat – men helst inte efter en tung eller fettrik måltid eftersom det kan försena effekten.
- Drick inte grapefruktjuice när du använder Levitra. Det kan påverka effekten av läkemedlet.
- Intag av alkohol kan göra erektionssvårigheterna värre.

Graviditet och amning

Levitra ska inte användas till kvinnor.

Körförmåga och användning av maskiner

Levitra kan göra att en del människor känner sig yra eller påverka deras syn. Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig yr, eller om din syn är påverkad efter att ha tagit Levitra.

3. HUR DU TAR LEVITRA

Ta alltid Levitra enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Vanlig dos är 10 mg.

Ta en tablett Levitra ungefär 25 till 60 minuter före sexuell aktivitet. Med sexuell stimulering kan du få en erektion någon gång mellan 25 minuter och upp till 4 till 5 timmar efter att ha tagit Levitra.

- Svälj en tablett med ett glas vatten.
- Använd inte Levitra mer än en gång per dygn.

Tala om för läkaren om du tror att Levitra är för stark eller för svag. Han eller hon kan ordinera en annan dos, beroende på hur bra det fungerar för dig.

Om du har tagit för stor mängd av Levitra

Män som tar för mycket Levitra kan uppleva fler biverkningar eller få allvarlig ryggsmärta. Om du tar mer Levitra än du borde ska du tala om det för din läkare.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Levitra orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningarna är av lätt till måttlig svårighetsgrad. Tänkbara biverkningar är redovisade i följande kategorier:

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 användare av 10)

- Huvudvärk
- Blodvallning

Vanliga biverkningar (förekommer hos 1 till 10 användare av 100)

- Magbesvär
- Sjukdomskänsla (illamående)
- Yrsel
- Nästäppa eller rinnande näsa

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos 1 till 10 användare av 1000)

- Känslighet i huden för solljus
- Högt eller lågt blodtryck
- Rygg- eller muskelsmärta
- Påverkan på synen
- Blodsprängda eller rinnande ögon
- Utslag
- Sömnighet
- Effekt på resultaten av blodprover för att kontrollera leverfunktionen
- Förhöjda blodvärden av muskelenzymet kreatinfosfokinas
- Andfåddhet
- Ökad hjärtfrekvens eller hjärtklappning
- Näsblödningar
- Ansiktssvullnad

Sällsynta biverkningar (förekommer hos 1 till 10 användare av 10 000)

- Svimning
- Muskelstelhet
- Ökat tryck i ögat (glaukom)
- Förlängda och smärtsamma erektioner
- Allergisk reaktion
- Effekter på hjärtat (såsom angina)
- Ångest
- Svullnad i halsen
- Övergående minnesförlust (såsom transitorisk global amnesi)
- Krampanfall

Partiell, plötslig, tillfällig eller permanent synförsämring eller synförlust på ena eller båda ögonen har upplevts av patienter.

Plötslig hörselnedsättning eller dövhet har rapporterats.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR LEVITRA SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är vardenafil. Varje tablett innehåller 20 mg vardenafil (som hydrokloridtrihydrat).
- Övriga innehållsämnen i tablettarna är:
Tablettkärna: kros повідon, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, kolloidal kiseldioxid (vattenfri).
Film dragering: makrogol 400, hypromellos, titandioxid (E 171), järnoxid gul (E 172), järnoxid röd (E 172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Levitra 20 mg film dragerade tabletter är orange med BAYER-logon på en sidan och styrkan (20) på den andra. Varje förpackning innehåller blisterkartor med 2, 4, 8 eller 12 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande av försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning: Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Tyskland.

Tillverkare: Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Tyskland.

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMEAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>