

## Клинико-фармакологическая группа

Препарат, применяемый при эректильной дисфункции

## Форма выпуска, состав и упаковка

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** от светло-оранжевого до серо-оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые, слегка шероховатые.

**Вспомогательные вещества:** кросповидон - 4.35 мг, магния стеарат - 870 мкг, целлюлоза микрокристаллическая - 75.419 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 435 мкг.

**Состав оболочки:** макрогол 400 - 555 мкг, гипромеллоза - 1.664 мг, титана диоксид - 455 мкг, железа оксид желтый - 92 мкг, железа оксид красный - 7 мкг.

## Фармакологическое действие

Препарат для лечения эректильной дисфункции, ингибитор ФДЭ5.

Эрекция полового члена представляет собой гемодинамический процесс, в основе которого лежит расслабление гладких мышц пещеристых тел и расположенных в нем артериол. Во время сексуальной стимуляции из нервных окончаний пещеристых тел выделяется оксид азота (NO), активирующий фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению содержания в пещеристых телах циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В результате происходит расслабление гладких мышц пещеристых тел, что способствует увеличению притока крови в половой член.

Варденафил блокирует ФДЭ5, под воздействием которой происходит расщепление цГМФ, в результате этого местное действие эндогенного NO в пещеристых телах во время сексуальной стимуляции усиливается, что обуславливает способность Левитры усиливать реакцию на сексуальную стимуляцию.

## Фармакокинетика

### Всасывание

После приема препарата внутрь Варденафил быстро всасывается из ЖКТ. При приеме натощак  $C_{max}$  в плазме крови может быть достигнута через 15 мин, однако в 90% случаев в среднем - через 60 мин (от 30 до 120 мин). Абсолютная биодоступность составляет около 15%. В рекомендованном диапазоне доз (10-40 мг) величина AUC и  $C_{max}$  в плазме крови увеличиваются пропорционально дозе.

Клинический эффект реализуется еще до достижения  $C_{max}$ . Начало действия после приема внутрь в дозе 20 мг и 10 мг - 10 мин, что обеспечивает эрекцию, достаточную для пенетрации и успешного завершения полового акта у 34% и 40% пациентов с легкой и умеренно легкой степенью эректильной дисфункции соответственно. Через 25 мин эффект наступает соответственно у 53% и 50% пациентов, что совпадает по времени с началом появления препарата в крови и быстрым нарастанием его концентрации. Продолжительность действия - 8-12 ч.

При приеме с нормальной пищей, содержащей не более 30% жиров, фармакокинетические параметры варденафила ( $C_{max}$ , время достижения  $C_{max}$ , AUC) не изменяются.

При приеме варденафила одновременно с пищей, содержащей большое количество жира (57%), скорость всасывания уменьшается с увеличением времени достижения  $C_{\max}$  до 60 мин, а  $C_{\max}$  в плазме крови в среднем снижается на 20% без существенного изменения АУС.

### *Распределение*

Средний  $V_d$  Варденафила в равновесном состоянии фармакокинетических параметров составляет в среднем 208 л, что демонстрирует его хорошее распределение в тканях. Связывание Варденафила и его основного метаболита (М1) с белками плазмы крови составляет до 95%, является обратимым и не зависит от общей концентрации препарата.

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

### *Метаболизм.*

Варденафил метаболизируется в печени при участии преимущественно СYP3A4, а также СYP3A5 и СYP2C9. Средний  $T_{1/2}$  варденафила составляет 4-5 ч, а М1 – около 4 ч. В крови содержится глюкуронид в форме конъюгата (глюкуроновая кислота), который является частью метаболита М1. Концентрация остальной части М1 (неглюкуроновой) составляет 26% от концентрации активного вещества. Профиль селективности в отношении ФДЭ у М1 сходен с таковым для варденафила; *in vitro* способность М1 подавлять ФДЭ5 составляет 28% по сравнению с варденафилом, что соответствует 7% эффективности препарата.

### *Выведение*

Общий клиренс Варденафила составляет 56 л/ч, конечный  $T_{1/2}$  – около 4-5 ч. После приема внутрь в виде метаболитов выводится преимущественно через кишечник - 91-95%, в меньшей степени почками - 2-6%.

### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

У здоровых пожилых мужчин ( $\geq 65$  лет) по сравнению с молодыми ( $\leq 45$  лет) печеночный клиренс снижен. В среднем АУС у пожилых увеличивается на 52%. Однако различий эффективности и безопасности препарата у пациентов пожилого и молодого возраста не отмечается.

У пациентов с легкой (КК  $> 55-80$  мл/мин) и умеренной (КК  $> 30-50$  мл/мин) степенью нарушения функции почек фармакокинетические показатели Варденафила сопоставимы с показателями у здоровых. При тяжелом нарушении функции почек (КК  $< 30$  мл/мин) среднее значение АУС повышается на 21%, а  $C_{\max}$  снижается на 23%. Достоверной корреляции между КК и концентрацией Варденафила в плазме (АУС и  $C_{\max}$ ) не отмечается.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, фармакокинетика не изучена.

У пациентов с незначительным и умеренным нарушением функции печени клиренс Варденафила снижается пропорционально степени ее нарушения. При легкой степени печеночной недостаточности (класс А по шкале Чайлд-Пью) отмечается увеличение

показателей AUC и  $C_{\max}$  в 1.2 раза (AUC - на 17%,  $C_{\max}$  - на 22%), при умеренной степени (класс В по шкале Чайлд-Пью) – в 2.6 раза (160%) и в 2.3 раза (130%) соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами.

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) фармакокинетика не изучена.

## Показания

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

## Противопоказания

— одновременная терапия нитратами или препаратами, которые являются донаторами оксида азота;

— комбинация с ингибиторами ВИЧ-протеаз, такими как Индинавир или Ритонавир;

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Препарат не предназначен для применения у детей и подростков в возрасте до 16 лет.

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

## Дозировка

Препарат принимают внутрь независимо от приема пищи. Начальная рекомендуемая доза составляет 10 мг за 25-60 мин до сексуального контакта. Можно принимать также в период от 4-5 ч до 25 мин до сексуальной активности. Максимальная частота приема - 1 раз/сут. Для достижения эффективности необходим достаточный уровень сексуальной стимуляции.

В зависимости от эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 20 мг или снижена до 5 мг/сут. Максимальная суточная доза - 20 мг.

Коррекции режима дозирования у **пациентов пожилого возраста** не требуется.

У **пациентов с незначительно выраженной печеночной недостаточностью** коррекции режима дозирования не требуется. У **пациентов с умеренной печеночной недостаточностью** начальная доза составляет 5 мг в сутки. В дальнейшем в зависимости

от эффективности и переносимости лечения доза может быть увеличена до 10 мг и затем до 20 мг.

У пациентов с незначительно выраженными и умеренными нарушениями функции почек коррекции режима дозирования не требуется

## Передозировка

*Симптомы:* известно о случаях приема Левитры в дозе 80 мг 1 раз/сут и 40 мг 1 раз/сут в течение более 4 недель без развития серьезных побочных реакций. Однако, в то же время, при применении в дозе 40 мг 2 раза/сут наблюдаются выраженные боли в пояснице без признаков токсического действия на мышечную и нервную систему.

*Лечение:* проведение симптоматической и поддерживающей терапии. Поскольку варденафил в высокой степени связывается с белками плазмы, и лишь незначительное количество препарата выводится почками, эффективность гемодиализа маловероятна.

## Лекарственное взаимодействие

Варденафил метаболизируется преимущественно при участии печеночных ферментов системы цитохрома P450, а именно, изофермента CYP3A4, а также с некоторым участием изоферментов CYP3A5 и CYP2C. Ингибиторы этих ферментов могут снижать клиренс варденафила. При одновременном применении Левитры с кетоконазолом, итраконазолом, индинавиром и ритонавиром (мощные ингибиторы CYP3A4) можно ожидать значительного повышения концентрации варденафила в плазме.

При одновременном применении циметидин (400 мг 2 раза/сут), который является неспецифическим ингибитором изоферментов системы цитохрома P450, не оказывает влияния на величину показателей AUC и  $C_{max}$  варденафила (20 мг).

При одновременном применении с Левитрой (5 мг) эритромицин (500 мг 3 раза/сут), являющийся ингибитором CYP3A4, вызывает увеличение AUC варденафила в 4 раза (300%) и увеличение  $C_{max}$  в 3 раза (200%).

Кетоконазол (200 мг), являясь мощным ингибитором CYP3A4, при одновременном применении с Левитрой (5 мг) вызывает увеличение AUC варденафила в 10 раз (900%) и  $C_{max}$  (5мг) в 4 раза (300%).

При одновременном применении Левитры (10 мг) и ингибитора ВИЧ-протеаз индинавира (800 мг 3 раза/сут) отмечается увеличение AUC варденафила в 16 раз (1500%) и  $C_{max}$  варденафила в 7 раз (600%). Через 24 ч после приема концентрация в плазме составляет приблизительно 4% от его  $C_{max}$ .

При одновременном применении Левитры (5 мг) ритонавир (600 мг 2 раза/сут) повышает в 13 раз  $C_{max}$  варденафила и в 49 раз его суммарный суточный показатель AUC. Взаимодействие обусловлено тем, что ритонавир, являясь мощным ингибитором CYP3A4 и CYP2C9, блокирует печеночный метаболизм Варденафила. Ритонавир значительно удлиняет  $T_{1/2}$  варденафила до 25.7 ч.

У здоровых добровольцев Левитра (10 мг) при приеме за 24 ч до приема нитроглицерина (400 мкг сублингвально) не вызывает усиления его гипотензивного эффекта, в дозе 20 мг

за 1-4 ч до применения нитратов (400 мкг сублингвально) усиливает их гипотензивное действие, но при назначении за 24 ч усиления гипотензивного действия не происходит.

Варденафил (20 мг) не изменяет показатели AUC и  $C_{max}$  глибенкламида (глибурида в дозе 3.5 мг) при их совместном применении и наоборот.

Фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие (влияние на протромбиновое время и факторы свертывания II, VII, X) не отмечается при сочетании варденафила (20 мг) с варфарином (25 мг).

Не наблюдается значимого фармакокинетического взаимодействия между Левитрой (20 мг) и нифедипином (30 или 60 мг): варденафил вызывает в положении лежа на спине дополнительное снижение систолического и диастолического АД в среднем на 5.9 мм рт. ст. и 5.2 мм рт. ст. соответственно.

Поскольку известно, что альфа-адреноблокаторы вызывают снижение АД, особенно постуральную гипотензию и обморок, вопрос взаимодействия альфа-адреноблокаторов и Левитры при совместном применении тщательно изучался. Было проведено два исследования лекарственного взаимодействия с участием здоровых добровольцев с нормальным АД, получавших альфа-адреноблокаторы тамсулозин или terazозин с быстрым увеличением доз до максимальных или близких к ним в течение 14 дней или менее. После добавления к получаемой терапии Левитры артериальная гипотензия развилась у значительного числа участников исследования. Среди лиц, получающих terazозин артериальная гипотензия (систолическое АД в положении стоя ниже 85 мм рт. ст.) развивалась чаще в том случае, если Левитра и terazозин назначались с таким расчетом, чтобы достичь совпадения  $C_{max}$  во времени, чем в том случае, если  $C_{max}$  расходились во времени на 6 часов. Указанные исследования могут иметь ограниченное клиническое значение, поскольку они проводились с участием здоровых добровольцев, а также после форсированного титрования доз (таким образом, участникам исследования не удавалось достичь стабилизации АД на фоне приема альфа-адреноблокаторов).

Исследования лекарственного взаимодействия Левитры проводились также у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), получающих стабильные дозы тамсулозина или terazозина. При назначении Левитры в дозах 5, 10 или 20 мг пациентам, получавшим стабильные дозы тамсулозина, дополнительного снижения среднего уровня АД не наблюдалось. При одномоментном приеме Левитры в дозе 5 мг и тамсулозина в дозе 0.4 мг у 2 из 21 пациента наблюдалась ортостатическая артериальная гипотензия с падением систолического АД ниже 85 мм рт. ст. При приеме Левитры в дозе 5 мг и тамсулозина с 6-часовым интервалом ортостатическая систолическая артериальная гипотензия с падением АД менее 85 мм рт. ст. развилась также у 2 из 21 пациента. В последующем исследовании одномоментное назначение Левитры в дозах 10 мг и 20 мг и тамсулозина в дозах 0.4 мг и 0.8 мг случаев ортостатического падения систолического АД ниже 85 мм рт. ст. зарегистрировано не было. При одномоментном назначении Левитры в дозе 5 мг и terazозина в дозах 5 мг или 10 мг у одного из 21 пациента наблюдалась симптоматическая постуральная гипотензия. При приеме Левитры в дозе 5 мг и terazозина с интервалом в 6 часов случаев падения АД не было. Полученные результаты следует принимать во внимание при решении вопроса о времени назначения препаратов.

Сочетанное назначение Левитры и альфа-адреноблокаторов допустимо только при наличии стабильных показателей АД на фоне приема альфа-адреноблокаторов, при этом Левитру нужно назначать в минимальной рекомендованной дозе, составляющей 5 мг. Не следует принимать Левитру в одно и то же время с альфа-адреноблокаторами, за

исключением тамсулозина, прием которого может совпадать по времени с приемом Левитры.

Одновременное применение дигоксина (0.375 мг) и Левитры (20 мг) через день в течение более 14 дней не сопровождается лекарственным взаимодействием.

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

Биодоступность варденафила (20 мг) также не нарушается при его сочетании с блокаторами гистаминовых  $H_2$ -рецепторов ранитидином (150 мг 2 раза/сут) и циметидином (400 мг 2 раза/сут).

Левитра (10 мг и 20 мг) не влияет на длительность кровотечения, когда применяется в качестве монотерапии и в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в низкой дозе (2 таб. по 81 мг).

Левитра (20 мг) не потенцирует гипотензивный эффект этанола (0.5 г/кг массы тела), фармакокинетика варденафила не нарушается.

Ацетилсалициловая кислота, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики и гипогликемические препараты (сульфонилмочевина и метформин), слабые ингибиторы CYP3A4 не влияют на фармакокинетику варденафила.

## **Беременность и лактация**

Препарат не предназначен для применения у женщин.

## **Побочные действия**

*Со стороны ЦНС и периферической нервной системы:*  $\geq 10\%$  - головная боль;  $\geq 1\%$  - головокружение;  $\geq 0.1\%$ - $<1\%$  - сонливость;  $\geq 0.01\%$ - $<0.1\%$  - тревога, обморок.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:*  $\geq 10\%$  - приливы (периодическое внезапное покраснение лица, ощущение жара);  $\geq 0.1\%$ - $<1\%$  - повышение АД, снижение АД, ортостатическая гипотензия;  $\geq 0.01\%$ - $<0.1\%$  - стенокардия, ишемия миокарда.

*Со стороны пищеварительной системы:*  $\geq 1\%$ - $<10\%$  - диспепсия, тошнота;  $\geq 0.1\%$ - $<1\%$  - изменение функциональных тестов печени (повышение АЛТ, АСТ, ГГТП).

*Со стороны дыхательной системы:*  $\geq 1\%$ - $<10\%$  - застойная гиперемия слизистой оболочки носа (отек слизистой, ринит, ринорея);  $\geq 0.1\%$ - $<1\%$  - одышка, носовое кровотечение;  $\geq 0.01\%$ - $<0.1\%$  - отек гортани.

*Со стороны органа зрения:*  $\geq 0.1\%$ - $<1\%$  - повышенное слезоотделение, нарушения зрения (яркости зрения);  $\geq 0.01\%$ - $<0.1\%$  - повышение внутриглазного давления.

*Дерматологические реакции:*  $\geq 0.1\%$ - $<1\%$  - отек лица, фотосенсибилизация.

*Со стороны костно-мышечной системы:*  $\geq 0.1\%$ - $<1\%$  - миалгия, боль в спине, повышение КФК;  $\geq 0.01\%$ - $<0.1\%$  - повышение мышечного тонуса.

*Со стороны половой системы:* >0.01% - <0.1% - удлинение эрекции или болезненная эрекция, приапизм.

*Прочие:*  $\geq 0.01\%$  - <0.1% - реакции повышенной чувствительности.

Имеются редкие постмаркетинговые сообщения о случаях развития передней ишемической невропатии зрительного нерва (ПИНЗН), приводящей к нарушению зрения, включая стойкую утрату зрения, связанных по времени с приемом ингибиторов ФДЭ5, в т.ч. и Левитры, у пациентов, многие из которых имеют сопутствующие факторы риска для развития этого состояния, такие как анатомический дефект диска зрительного нерва, возраст старше 50 лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ИБС, гиперлипидемия и курение. Не установлено, связано ли развитие ПИНЗН непосредственно с применением ингибиторов ФДЭ5, или с имеющимися у пациента сопутствующими сосудистыми факторами риска и анатомическими дефектами, или с комбинацией этих факторов, или с другими причинами.

Сообщается о случаях нарушения зрения, включая временную или стойкую утрату зрения, которые связаны по времени с приемом ингибиторов ФДЭ5, в т.ч. и Левитры. Не установлено, связаны ли эти случаи непосредственно с приемом ингибиторов ФДЭ5, или с сопутствующими сосудистыми факторами риска, или с другими причинами.

## Условия и сроки хранения

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 30°C. Срок годности - 3 года.

## Особые указания

До назначения препарата Левитра (как и других препаратов, применяемых для лечения эректильной дисфункции), врач должен оценить состояние сердечно-сосудистой системы, поскольку существует риск развития осложнений со стороны сердца во время сексуальной активности.

Варденафил обладает сосудорасширяющими свойствами, что может сопровождаться незначительным или умеренным снижением АД.

Пациенты с обструкцией путей оттока из левого желудочка, например, с аортальным стенозом, идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом, могут быть чувствительны к действию вазодилататоров, включая ингибиторы ФДЭ5.

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

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

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

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

На фоне приема Левитры и других ингибиторов ФДЭ5 были зарегистрированы случаи преходящей потери зрения и неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва. При наступлении внезапной потери зрения пациент должен прекратить прием Левитры и срочно проконсультироваться с лечащим врачом.

Сочетанная терапия альфа-адреноблокаторами и варденафилом может сопровождаться развитием артериальной гипотензии с соответствующей клинической картиной, поскольку эти препараты обладают вазодилатирующим эффектом. Сочетанное назначение Левитры и альфа-адреноблокаторов допустимо только при наличии стабильных показателей АД на фоне приема альфа-адреноблокаторов, при этом Левитру следует назначать в минимальной рекомендованной дозе, составляющей 5 мг. Не следует принимать Левитру в одно и тоже время с альфа-адреноблокаторами, за исключением тамсулозина, прием которого может совпадать по времени с приемом варденафила. В случае приема подобранной дозы Левитры терапию альфа-адреноблокаторами следует начинать в минимальной дозе. Постепенное увеличение дозы альфа-адреноблокаторов пациентам, получающим препараты из группы ингибиторов ФДЭ5, может привести к дальнейшему снижению АД.

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

Сочетание с индинавиром и ритонавиром противопоказано.

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

Варденафил не влияет на длительность кровотечения, также он не влияет на этот показатель при сочетанном применении с ацетилсалициловой кислотой.

Варденафил не усиливает агрегацию тромбоцитов, вызванную различными препаратами. В концентрации выше терапевтической варденафил вызывает незначительное усиление антиагрегантного действия нитропруссид натрия, который является донатором оксида азота.

Влияние варденафила и гепарина при одновременном применении на длительность кровотечения не изучено.

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

#### *Использование в педиатрии*

Варденафил не предназначен для применения у детей.



### *Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Перед назначением препарата пациентам, которые управляют транспортными средствами и работают с механизмами, необходимо выяснить их индивидуальную реакцию на Левитру.

### **При нарушениях функции почек**

С осторожностью следует применять препарат при заболеваниях почек в терминальной стадии.

**У пациентов с незначительно выраженными и умеренными нарушениями функции почек** коррекции режима дозирования не требуется

### **При нарушениях функции печени**

С осторожностью следует применять препарат при тяжелых нарушениях функции печени.

**У пациентов с незначительно выраженной печеночной недостаточностью** коррекции режима дозирования не требуется. **У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью** начальная доза составляет 5 мг в сутки. В дальнейшем в зависимости от эффективности и переносимости лечения доза может быть увеличена до 10 мг и затем до 20 мг.

Диагнозы

- Аденома предстательной железы
- Баланит, баланопостит, фимоз
- Варикоцеле
- Гидронефроз

### **Применение в пожилом возрасте**

Коррекции режима дозирования у **пациентов пожилого возраста** не требуется.

### **Применение в детском возрасте**

Препарат не предназначен для применения у детей и подростков в возрасте до 16 лет.