

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Levitra 5 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 5 mg Vardenafil (als Hydrochlorid–Trihydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette.

Orangefarbene runde Tabletten, die auf einer Seite mit dem „Bayer-Kreuz“ und auf der anderen Seite mit „5“ gekennzeichnet sind.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern. Erektile Dysfunktion ist die Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion des Penis zu erreichen oder aufrechtzuerhalten.

Damit Levitra wirken kann, ist eine sexuelle Stimulation erforderlich.

Für die Behandlung von Frauen ist Levitra nicht indiziert.

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

#### Anwendung bei erwachsenen Männern

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg, sie ist bei Bedarf ungefähr 25 bis 60 Minuten vor dem Geschlechtsverkehr einzunehmen. Entsprechend der Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis auf 20 mg erhöht oder auf 5 mg verringert werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 20 mg. Die Einnahme darf nicht häufiger als einmal täglich erfolgen. Levitra kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Der Wirkungseintritt kann bei gleichzeitiger Einnahme einer fettreichen Mahlzeit verzögert sein (siehe Abschnitt 5.2).

#### Anwendung bei älteren Männern

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch sollte bei ihnen eine Dosissteigerung bis zu einer Maximaldosis von 20 mg sorgfältig unter Berücksichtigung der individuellen Verträglichkeit abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Levitra ist nicht für die Anwendung bei Personen unter 18 Jahren angezeigt. Für Levitra gibt es keine Indikation für die Anwendung bei Kindern.

### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit leichter und mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A-B) beträgt 5 mg. Entsprechend der Verträglichkeit und Wirksamkeit kann die Dosis anschließend erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) beträgt 10 mg (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 5 mg. Entsprechend der Verträglichkeit und Wirksamkeit kann die Dosis auf 10 mg und dann auf 20 mg erhöht werden.

### Anwendung bei Patienten, die andere Arzneimittel anwenden

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP 3A4-Inhibitoren wie Erythromycin oder Clarithromycin sollte die Vardenafil-Dosis 5 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.5).

Zum Einnehmen.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil und Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie Amylnitrit) in jeder Form ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, ist Levitra kontraindiziert, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE5-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht (siehe Abschnitt 4.4).

Mittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion dürfen generell nicht von Männern angewendet werden, denen von sexuellen Aktivitäten abzuraten ist (z. B. Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie instabiler Angina pectoris oder schwerer Herzinsuffizienz [New York Heart Association III oder IV]).

Bei folgenden Untergruppen von Patienten wurde die Sicherheit von Vardenafil nicht untersucht, daher ist die Anwendung kontraindiziert, bis weitere Daten vorliegen:

- Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C),
- im Endstadium einer Nierenfunktionsstörung mit Dialysepflicht,
- Patienten mit Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg),
- mit kürzlich erlittenem Schlaganfall oder Herzinfarkt (innerhalb der letzten 6 Monate),
- mit instabiler Angina pectoris
- sowie mit bekannten erblich bedingten degenerativen Retinaerkrankungen wie Retinitis pigmentosa.

Bei Männern über 75 Jahre ist die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit den starken CYP3A4-Inhibitoren Itraconazol und Ketoconazol (orale Darreichungsform) kontraindiziert.

Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit HIV Protease-Inhibitoren wie zum Beispiel Ritonavir und Indinavir ist kontraindiziert, weil sie sehr starke CYP3A4-Inhibitoren sind (siehe Abschnitt 4.5).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bevor eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen wird, muss die Diagnose einer erektilen Dysfunktion mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung gestellt und zugrunde liegende Ursachen ermittelt werden.

Vor dem Beginn jeglicher Behandlung einer erektilen Dysfunktion müssen die behandelnden Ärzte den kardiovaskulären Status ihrer Patienten berücksichtigen, da mit sexueller Aktivität ein gewisses kardiales Risiko einhergeht (siehe Abschnitt 4.3). Vardenafil besitzt vasodilatatorische Eigenschaften, die zu leichten und vorübergehenden Blutdrucksenkungen führen (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit einer Obstruktion der linksventrikulären Ausstrombahn, zum Beispiel Aortenstenose und idiopathischer hypertrophischer Subaortenstenose, können empfindlich gegenüber gefäßerweiternden Substanzen einschließlich PDE5-Inhibitoren reagieren.

Die Behandlung einer erektilen Dysfunktion muss dann mit Vorsicht erfolgen, wenn anatomische Missbildungen des Penis (wie Angulation, Fibrose im Bereich der Corpora cavernosa oder die Peyronie-Krankheit) vorliegen, sowie bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (wie Sichelzellenanämie, Plasmozytom, Leukämie).

Es liegen keine Studien zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vardenafil in Kombination mit anderen Behandlungen einer erektilen Dysfunktion vor. Die Anwendung solcher Kombinationen wird daher nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von Alpha-Rezeptorenblockern und Vardenafil kann bei einigen Patienten zu einer unerwünscht starken Blutdrucksenkung führen, da beide Arzneimittel gefäßerweiternd wirken. Eine Begleitbehandlung mit Vardenafil sollte nur begonnen werden, wenn der Patient stabil auf die Alpha-Rezeptorenblocker Therapie eingestellt ist. Bei den Patienten, die stabil auf Alpha-Rezeptorenblocker Therapie eingestellt sind, sollte Vardenafil mit der niedrigsten empfohlenen Anfangsdosis von 5 mg begonnen werden. Vardenafil kann zu jeder Zeit mit Tamsulosin angewandt werden. Bei anderen Alpha-Rezeptorenblockern sollte ein zeitlicher Abstand der Gabe berücksichtigt werden, wenn Vardenafil als Begleitbehandlung verordnet wird (siehe Abschnitt 4.5). Bei den Patienten, die schon eine optimierte Dosis Vardenafil einnehmen, sollte die Alpha-Rezeptorenblocker Therapie mit der niedrigsten Dosis begonnen werden. Die schrittweise Erhöhung der Alpha-Rezeptorenblocker Dosis kann bei Patienten, die Vardenafil einnehmen, mit einer weiteren Blutdrucksenkung einhergehen.

Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie zum Beispiel Itraconazol und Ketoconazol (orale Darreichungsform) sollte vermieden werden, da bei Kombination dieser Arzneimittel sehr hohe Plasmakonzentrationen von Vardenafil erreicht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.3).

Bei gleichzeitiger Anwendung von moderaten CYP3A4-Inhibitoren wie Erythromycin und Clarithromycin kann eine Dosisanpassung von Vardenafil notwendig sein (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.2).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Grapefruitsaft ist ein Anstieg der Vardenafil-Plasmakonzentrationen zu erwarten. Daher muss diese Kombination vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Einmalgaben von 10 mg und 80 mg Vardenafil führten im Mittel zu Verlängerungen des QTc Intervalls um 8 msec resp. 10 msec. Einmalgaben von 10 mg Vardenafil, die gleichzeitig mit 400 mg Gatifloxacin, einem Präparat mit vergleichbarer Wirkung auf QT, eingenommen wurden, führten zu einer additiven Wirkung auf QTc von 4 msec im Vergleich zu den Wirkungen der einzelnen Präparate. Die klinische Relevanz dieser QT-Änderungen ist unbekannt (siehe Abschnitt 5.1).

Die klinische Relevanz dieses Befundes ist unbekannt und kann nicht für alle Patienten unter allen Bedingungen verallgemeinert werden, da dies von den individuellen Risikofaktoren sowie der Empfindlichkeit des einzelnen Patienten zu einem gegebenen Zeitpunkt abhängt. Arzneimittel, die das QTc Intervall verlängern können, einschließlich Vardenafil, sollten bei Patienten mit relevanten

Risikofaktoren, zum Beispiel Hypokaliämie; angeborener QT Verlängerung; gleichzeitiger Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Procainamid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) möglichst vermieden werden.

Sehstörungen und Fälle von nicht arteriitischer ischämischer Optikusneuropathie (NAION) sind in Zusammenhang mit der Einnahme von Levitra und anderen PDE5-Hemmern beobachtet worden. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie im Falle einer plötzlichen Sehstörung Levitra absetzen und sofort einen Arzt aufsuchen sollen (siehe Abschnitt 4.3).

Die Verträglichkeit der Maximaldosis von 20 mg kann bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) geringer sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

*In vitro* Studien an menschlichen Thrombozyten haben Hinweise darauf erbracht, dass Vardenafil keine eigenständigen antiaggregatorischen Eigenschaften zeigt, aber bei hohen Konzentrationen (oberhalb des therapeutischen Bereichs) die antiaggregatorische Wirkung des Stickstoffmonoxid-Donators Nitroprussid-Natrium verstärkt. Beim Menschen hat weder die alleinige Anwendung von Vardenafil noch die Kombination mit Acetylsalicylsäure einen Effekt auf die Blutungszeit (siehe Abschnitt 4.5). Es liegen keine Daten über die Unbedenklichkeit der Verabreichung von Vardenafil an Patienten mit Blutungsstörungen oder aktiven peptischen Ulzera vor. Daher sollte Vardenafil von diesen Patienten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Vardenafil

*In vitro* Studien:

Vardenafil wird hauptsächlich in der Leber durch das Cytochrom P450 (CYP) Isoenzym 3A4 mit geringer Beteiligung der CYP3A5- und CYP2C-Isoenzyme metabolisiert. Inhibitoren dieser Isoenzyme können daher die Vardenafil-Clearance vermindern.

*In vivo* Studien:

Die gleichzeitige Anwendung des HIV Protease-Hemmstoffs Indinavir (3-mal täglich 800 mg), eines starken CYP3A4-Inhibitors, mit Vardenafil (10 mg) bewirkte eine 16-fache Steigerung der Vardenafil-AUC und eine 7-fache Steigerung der Vardenafil- $C_{\max}$ . Nach 24 Stunden waren die Vardenafil-Plasmaspiegel wieder auf ungefähr 4 % der maximalen Vardenafil-Plasmaspiegel ( $C_{\max}$ ) gesunken.

Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir (2-mal täglich 600 mg) und Vardenafil 5 mg führte zu einem 13-fachen Anstieg der Vardenafil- $C_{\max}$  und einer 49-fachen Steigerung der Vardenafil-AUC<sub>0-24</sub>. Diese Wechselwirkung ist eine Folge der Blockierung der hepatischen Metabolisierung von Levitra durch Ritonavir, einen hochpotenten CYP3A4-Inhibitor, der gleichzeitig CYP2C9 hemmt. Ritonavir verlängert die Halbwertszeit von Levitra signifikant auf 25,7 Stunden (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (200 mg), einem starken CYP3A4-Inhibitor mit Vardenafil (5 mg) bewirkte eine 10-fache Steigerung der Vardenafil-AUC und eine 4-fache Steigerung der Vardenafil- $C_{\max}$  (siehe Abschnitt 4.4).

Obwohl spezifische Interaktionsstudien nicht durchgeführt wurden, ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung anderer starker CYP3A4-Inhibitoren (wie Itraconazol) Vardenafil-Plasmaspiegel in vergleichbarer Höhe bewirken wie unter Anwendung mit Ketoconazol. Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie zum Beispiel Itraconazol und Ketoconazol (orale Anwendung) sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Bei Männern über 75 Jahre ist die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit Itraconazol oder Ketoconazol kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin (3-mal täglich 500 mg), einem CYP3A4-Inhibitor, und Vardenafil (5 mg) bewirkte eine 4-fache Steigerung der Vardenafil-AUC und eine 3-fache Steigerung der Vardenafil- $C_{max}$ . Obwohl eine spezifische Interaktionsstudie nicht durchgeführt wurde, ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung mit Clarithromycin zu vergleichbaren Wirkungen auf Vardenafil-AUC und  $C_{max}$  führen würde. Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem moderaten CYP3A4-Inhibitor wie Erythromycin oder Clarithromycin kann eine Anpassung der Vardenafil-Dosis notwendig sein (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4). Cimetidin (2-mal täglich 400 mg), ein unspezifischer Cytochrom-P450-Inhibitor, zeigte bei gleichzeitiger Anwendung von Vardenafil (20 mg) bei gesunden Probanden keinen Effekt auf die Vardenafil-AUC und - $C_{max}$ .

Grapefruitsaft kann als schwacher Hemmstoff des CYP3A4-Stoffwechsels in der Darmwand eine geringe Steigerung des Vardenafil-Plasmaspiegels bewirken (siehe Abschnitt 4.4).

Die Pharmakokinetik von Vardenafil (20 mg) wurde durch die gleichzeitige Anwendung des  $H_2$ -Antagonisten Ranitidin (2-mal täglich 150 mg), Digoxin, Warfarin, Glibenclamid, Alkohol (mittlerer maximaler Blut-Alkohol-Spiegel von 73 mg/dl) oder die Einmalgabe von Antacida (Magnesiumhydroxid/Aluminiumhydroxid) nicht beeinflusst.

Obwohl spezifische Interaktionsstudien nicht für alle Arzneimittel durchgeführt wurden, erbrachte die Analyse pharmakokinetischer Daten keine Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter von Vardenafil bei gleichzeitiger Anwendung von folgenden Arzneimitteln: Acetylsalicylsäure, ACE-Hemmern, Betablockern, schwachen CYP3A4-Inhibitoren, Diuretika und Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes (Sulfonylharnstoff und Metformin).

#### Wirkungen von Vardenafil auf andere Arzneimittel

Es liegen keine Daten zu Wechselwirkungen von Vardenafil mit nicht-spezifischen Phosphodiesterasehemmern wie Theophyllin oder Dipyridamol vor.

#### *In vivo* Studien:

In einer Studie an 18 gesunden männlichen Probanden wurde keine Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes von sublingual gegebenem Nitroglycerin (0,4 mg) bei Einnahme von Vardenafil (10 mg) in unterschiedlichen Abständen (1-24 Stunden) vor der Anwendung von Nitroglycerin beobachtet. Vardenafil 20 mg verstärkte bei gesunden Probanden mittleren Alters die blutdrucksenkende Wirkung von sublingual gegebenem Nitroglycerin (0,4 mg), wenn dieses 1 Stunde und 4 Stunden nach Einnahme von Vardenafil angewandt wurde. Wenn Nitroglycerin 24 Stunden nach einer Einmaldosis von 20 mg Vardenafil verabreicht wurde, war kein Effekt auf den Blutdruck zu beobachten. Es liegen jedoch keine Informationen über eine mögliche Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes von Nitraten und Vardenafil bei Patienten vor, daher ist die gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicorandil ist ein Wirkstoff, der gleichzeitig als Kaliumkanalöffner und als Nitrat wirkt. Auf Grund der Nitratkomponente besteht die Möglichkeit einer schwerwiegenden Wechselwirkung mit Vardenafil.

Da Alpha-Rezeptorenblocker Monotherapie zu einer ausgeprägten Blutdrucksenkung, speziell zu orthostatischer Hypotonie und Synkope, führen kann, wurden Interaktionsstudien mit Vardenafil durchgeführt. In zwei Interaktionsstudien mit gesunden Probanden, bei denen normale Blutdruckwerte vorlagen, wurde nach forcierter Titration auf hohe Dosen des Alpha-Rezeptorenblockers Tamsulosin oder Terazosin bei gleichzeitiger Verabreichung mit Vardenafil von einer signifikanten Anzahl der Probanden über Hypotonie (in einigen Fällen über eine symptomatische Hypotonie) berichtet. Bei mit Terazosin behandelten Probanden wurde eine Hypotonie häufiger bei gleichzeitiger Gabe von Vardenafil und Terazosin beobachtet, als wenn ein Zeitintervall von 6 Stunden zwischen der Gabe lag.

Auf Basis der Ergebnisse von mit Vardenafil durchgeführten Interaktionsstudien bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) und stabiler Tamsulosin- oder Terazosin-Therapie ergibt sich:

- Wenn Vardenafil in einer Dosierung von 5, 10 oder 20 mg im Rahmen einer stabilen Tamsulosin Therapie angewandt wurde, trat keine symptomatische Blutdrucksenkung auf, obwohl 3/21 mit Tamsulosin behandelten Patienten vorübergehend einen systolischen Blutdruck (im Stehen) von kleiner als 85 mmHg aufwiesen.
- Wenn Vardenafil 5 mg gleichzeitig mit Terazosin 5 oder 10 mg gegeben wurde, kam es bei einem von 21 Patienten zu einer symptomatischen orthostatischen Hypotonie. Es wurde keine Hypotonie beobachtet, wenn die Gabe von Vardenafil 5 mg und Terazosin in einem zeitlichen Abstand von 6 Stunden erfolgte.

Deshalb sollte eine Begleitbehandlung nur begonnen werden, wenn der Patient stabil auf die Alpha-Rezeptorenblocker Therapie eingestellt ist. Bei den Patienten, die stabil auf Alpha-Rezeptorenblocker Therapie eingestellt sind, sollte Vardenafil mit der niedrigsten empfohlenen Anfangsdosis von 5 mg begonnen werden. Levitra kann zu jeder Zeit mit Tamsulosin angewandt werden. Bei anderen Alpha-Rezeptorenblockern sollte ein zeitlicher Abstand der Gabe berücksichtigt werden, wenn Vardenafil als Begleitbehandlung verordnet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Vardenafil (20 mg) mit Warfarin (25 mg), das durch CYP2C9 verstoffwechselt wird, oder Digoxin (0,375 mg) konnten keine signifikanten Wechselwirkungen gezeigt werden. Die relative Bioverfügbarkeit von Glibenclamid (3,5 mg) wurde durch die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil (20 mg) nicht beeinflusst. In einer gezielten Studie erhielten Hypertoniker Vardenafil (20 mg) zusammen mit verzögert freisetzendem Nifedipin (30 mg oder 60 mg). Es zeigte sich eine zusätzliche Senkung des Blutdruckes in Rückenlage um systolisch 6 mmHg und diastolisch um 5 mmHg, begleitet von einem Herzfrequenzanstieg um 4 Schläge/min.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Vardenafil (20 mg) und Alkohol (mittlerer maximaler Blut-Alkohol-Spiegel von 73 mg/dl) wurden die Wirkung von Alkohol auf Blutdruck und Herzfrequenz nicht verstärkt und die pharmakokinetischen Eigenschaften von Vardenafil nicht verändert.

Die durch Acetylsalicylsäure (2-mal täglich 81 mg) bewirkte Verlängerung der Blutungszeit wurde durch Vardenafil (10 mg) nicht gesteigert.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Für die Behandlung von Frauen ist Levitra nicht indiziert. Es gibt keine Studien mit Vardenafil bei Schwangeren.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Da in klinischen Studien mit Vardenafil über Schwindel und Sehstörungen berichtet wurde, müssen die Patienten darauf achten, wie sie auf die Einnahme von Levitra reagieren, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

In klinischen Studien erhielten mehr als 9500 Patienten Levitra. Die Nebenwirkungen waren überwiegend vorübergehender und leichter bis mäßiger Natur. Die häufigsten, bei  $\geq 10\%$  der Patienten aufgetretenen Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen und Flush.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Folgende Nebenwirkungen wurden beobachtet:

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Sehr häufig (≥ 1/10)</b>	<b>Häufig (≥ 1/100 und &lt; 1/10)</b>	<b>Gelegentlich (≥ 1/1.000 und &lt; 1/100)*</b>	<b>Selten (≥ 1/10.000 und &lt; 1/1.000)*</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Erkrankungen des Immunsystems				Hypersensibilität	
Psychiatrische Erkrankungen				Angstgefühle	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf- schmerzen	Schwindel	Somnolenz	Synkope cerebrale Krämpfe transiente globale Amnesie	
Augenerkran- kungen einschließlich diesbezüglicher Untersuchungs- parameter			gesteigerte Tränenbildung visuelle Störungen (inkl. abnormal helles Sehen) Farbsehen Konjunktivitis Unscharfes Sehen	Anstieg des Augeninnen- drucks	nicht-arteri- itische anteriore ischämische Optikusneuro- pathie Störungen des Visus
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					plötzliche Schwerhörig- keit oder Taubheit**
Herz- erkrankungen einschließlich diesbezüglicher Untersuchungs- parameter			Tachykardie Palpitationen	Angina pectoris Myokard- ischämie	Myokardinfarkt
Gefäß- erkrankungen einschließlich diesbezüglicher Untersuchungs- parameter	Flush		Hypertonie Hypotonie Orthostatische Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Verstopfte Nase	Dyspnoe Epistaxis	Kehlkopfödem	
Erkrankungen des Gastroin- testinaltraktes einschließlich diesbezüglicher Untersuchungs- parameter		Dyspepsie Übelkeit	anormale Leber- funktionswerte GGTP- Erhöhung		



Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 und < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 und < 1/100)*	Selten (≥ 1/10.000 und < 1/1.000)*	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes			Photo- sensibilität Gesichtsödem Exanthem		
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen einschließlich diesbezüglicher Untersuchungs- parameter			Anstieg der Kreatin- phosphokinase im Blut Muskel- schmerzen Rücken- schmerzen	Muskelsteifigkeit	
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse				Priapismus verstärkte Erektionen (anhaltende oder schmerzhafte Erektionen)	

\*Von Nebenwirkungen, die für < 1 % der Patienten berichtet wurden, wurden nur solche aufgeführt, die aufgrund ihres möglichen Zusammenhangs mit schwerwiegenden Krankheitszuständen oder aufgrund anderer klinischer Relevanz besonderer Beachtung bedürfen.

\*\*Über plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit wurde von einer kleinen Anzahl Patienten aus Post-Marketing oder klinischen Studien berichtet, die einen PDE5-Hemmer, einschließlich Vardenafil, eingenommen haben.

Mit der 20 mg Dosierung traten bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) häufiger Kopfschmerzen (16,2 % im Vergleich zu 11,8 %) und Schwindel (3,7 % im Vergleich zu 0,7 %) auf als bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre).

Post-Marketing-Berichte über ein anderes Arzneimittel dieser Wirkstoffklasse: Gefäßerkrankungen: Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Hirnblutung, plötzlicher Herztod, transitorische ischämische Attacke, instabile Angina pectoris und ventrikuläre Arrhythmie wurden nach der Markteinführung im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch eines anderen Arzneimittels dieser Wirkstoffklasse berichtet.

#### 4.9 Überdosierung

In Studien an gesunden Probanden wurden Einmaldosen bis zu einschließlich 80 mg pro Tag ohne schwerwiegende Nebenwirkungen vertragen.

Bei Einnahme von Vardenafil in höherer Dosis und häufiger als empfohlen (2-mal täglich 40 mg) wurden starke Rückenschmerzen berichtet. Dies war nicht verbunden mit toxischen Wirkungen auf Muskeln und Nervensystem.

In Fällen einer Überdosierung sollten je nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen eingeleitet werden. Da Vardenafil in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist und nicht

wesentlich renal eliminiert wird, ist durch eine Dialyse keine Beschleunigung der Clearance zu erwarten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, ATC-Code: G04BE09.

Vardenafil ist eine orale Behandlung zur Verbesserung der erektilen Funktion bei Männern mit erektiler Dysfunktion. Liegt eine sexuelle Stimulation vor, wird die gestörte Erektionsfähigkeit durch eine Steigerung des Bluteinstroms in den Penis wiederhergestellt.

Die Erektion des Penis basiert auf einem haemodynamischen Prozess. Während der sexuellen Stimulation erfolgt die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO), das das Enzym Guanylatcyclase aktiviert, was zu erhöhten Spiegel an zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) im Corpus cavernosum führt. Daraus resultiert eine Relaxation der glatten Muskulatur, wodurch ein gesteigerter Bluteinstrom in den Penis ermöglicht wird. Der cGMP-Spiegel wird über die Syntheserate durch Guanylatcyclase und über die Abbaurrate durch cGMP-hydrolysierende Phosphodiesterasen (PDEs) geregelt.

Vardenafil ist ein starker und selektiver Hemmstoff der cGMP-spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5), der wichtigsten PDE im menschlichen Corpus cavernosum. Vardenafil verstärkt den Effekt des endogenen Stickstoffmonoxids im Corpus cavernosum beträchtlich, indem es PDE5 hemmt. Wenn als Reaktion auf sexuelle Stimulation Stickstoffmonoxid freigesetzt wird, bewirkt die PDE5-Hemmung durch Vardenafil erhöhte cGMP-Spiegel im Corpus cavernosum. Daher ist eine sexuelle Stimulation nötig, damit Vardenafil den beabsichtigten günstigen therapeutischen Effekt entwickeln kann.

*In vitro* Studien zeigten, dass Vardenafil stärker auf PDE5 wirkt als auf andere bekannte Phosphodiesterasen (> 15-fach gegenüber PDE6, > 130-fach gegenüber PDE1, > 300-fach gegenüber PDE11 und > 1.000-fach gegenüber PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 und PDE10).

Eine Untersuchung mittels Penis-Plethysmographie (RigiScan) zeigte, dass bereits 15 Minuten nach Einnahme von 20 mg Vardenafil bei einigen Patienten für einen Geschlechtsverkehr ausreichende Erektionen (60 %ige Rigidität an der Penisschwanzwurzel, gemessen mit RigiScan) erreicht wurden. Im Allgemeinen trat eine signifikante Wirkung von Vardenafil im Vergleich zu Placebo innerhalb von 25 Minuten nach Einnahme ein.

Vardenafil bewirkt eine leichte und vorübergehende Blutdrucksenkung, die in der Mehrzahl der Fälle keine klinischen relevanten Wirkungen zur Folge hat. Im Vergleich zu Placebo betrug die mittlere maximale systolische Blutdrucksenkung in Rückenlage nach Gabe von 20 mg Vardenafil 6,9 mmHg und nach Gabe von 40 mg Vardenafil 4,3 mmHg. Diese Effekte spiegeln die vasodilatatorischen Wirkungen von PDE5-Inhibitoren wider und werden wahrscheinlich durch erhöhte cGMP-Spiegel in den glatten Gefäßmuskulaturzellen verursacht. Orale Einmal- sowie Mehrfachgaben von bis zu 40 mg Vardenafil führten bei männlichen Probanden nicht zu klinisch relevanten EKG-Veränderungen.

In einer doppelblinden, randomisierten Crossover-Studie mit 59 gesunden Männern wurde die Wirkung einer Einmalgabe von Vardenafil (10 mg und 80 mg), Sildenafil (50 mg und 400 mg) und Placebo auf das QT Intervall untersucht. Moxifloxacin (400 mg) wurde als aktive Kontrolle eingesetzt. Die Wirkung auf das QT Intervall wurde 1 Stunde nach der Einnahme bestimmt (mittlere  $t_{max}$  für Vardenafil). Primäres Ziel dieser Studie war es, einen Effekt einer Einzelgabe von 80 mg Vardenafil auf das QT Intervall von mehr als 10 msec im Vergleich zu Placebo auszuschließen (d. h. das Fehlen eines Effektes zu zeigen); bestimmt wurde die Änderung des mit der Fridericia-Korrekturformel ( $QTcF = QT/RR^{1/3}$ ) ermittelten Wertes 1 Stunde nach Einnahme im Vergleich zum Ausgangswert. Die Ergebnisse zeigten 1 Stunde nach Einnahme von 10 mg bzw. 80 mg Vardenafil im Vergleich zu Placebo eine QTc-Verlängerung (Fridericia) um 8 msec (90 % KI: 6-9) bzw. 10 msec (90 % KI: 8-11) und eine QTci-Verlängerung um 4 msec (90 % KI: 3-6) bzw. 6 msec (90 % KI: 4-7). Zum Zeitpunkt  $t_{max}$  lag ausschließlich der mittlere QTcF-Wert nach Gabe von 80 mg Vardenafil außerhalb der in der Studie definierten Grenzen (im Mittel 10 msec, 90 % KI: 8-11). Nach Anwendung der individuellen Korrekturformel lag kein Wert außerhalb der Grenzen.

In einer separaten, nach Markteinführung durchgeführten Studie an 44 gesunden Personen, wurden Einmalgaben von 10 mg Vardenafil oder 50 mg Sildenafil zusammen mit 400 mg Gatifloxacin, einem Präparat mit vergleichbarer Wirkung auf die QT-Zeit, eingenommen. Beide Präparate, Vardenafil und Sildenafil, zeigten einen Anstieg des Fridericia-Effekts auf QTc von 4 msec (Vardenafil) und 5 msec (Sildenafil) im Vergleich zu den Wirkungen dieser Präparate alleine. Die klinische Relevanz dieser Änderungen der QT-Zeit ist unbekannt.

#### Weitere Informationen über klinische Studien

Vardenafil wurde in klinischen Studien mehr als 3750 Männern mit erektiler Dysfunktion (ED) im Alter von 18-89 Jahren, von denen viele multiple Begleiterkrankungen aufwiesen, verabreicht. Mehr als 1630 Patienten wurden 6 Monate oder länger mit Levitra behandelt. Von diesen wurden mehr als 730 ein Jahr oder länger therapiert.

Die folgenden Patientengruppen waren vertreten: Ältere (22 %), Patienten mit Bluthochdruck (35 %), mit Diabetes mellitus (29 %), mit koronarer Herzkrankheit und anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (7 %), mit chronischen Lungenerkrankungen (5 %), mit Hyperlipidämie (22 %), mit Depressionen (5 %) und mit radikaler Prostatektomie (9 %). Die folgenden Gruppen waren unterrepräsentiert: Ältere über 75 Jahre (2,4 %) und Patienten mit bestimmten Herz-Kreislauf-Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.3). Es wurden keine Studien durchgeführt an Patienten mit ZNS-Erkrankungen (ausgenommen Rückenmarkverletzungen), an Patienten mit stark eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion, an Patienten nach Beckenoperation (ausgenommen nervenerhaltender Prostatektomie) oder Beckentrauma oder nach Bestrahlungstherapie, an Patienten mit einem verminderten sexuellem Bedürfnis oder an Patienten mit anatomischen Missbildungen des Penis.

In allen relevanten Studien führte die Behandlung mit Vardenafil im Vergleich zur Behandlung mit Placebo zu einer Verbesserung der erektilen Funktion. Bei der kleinen Anzahl von Patienten, die bis zu vier bis fünf Stunden nach der Einnahme versuchten, den Geschlechtsverkehr zu vollziehen, war die Erfolgsrate für die Penetration und das Aufrechterhalten der Erektion im Vergleich zu Placebo durchweg größer.

In Studien mit festgelegter Dosierung und einer Dauer von 3 Monaten in einer breiten Population von Männern mit erektiler Dysfunktion berichteten 68 % der mit 5 mg behandelten Männer, 76 % der mit 10 mg behandelten Männer und 80 % der mit 20 mg behandelten Männer über eine erfolgreiche Penetration (SEP 2) verglichen mit 49 % unter Placebogabe. In dieser breiten Population wurde die Fähigkeit zum Aufrechterhalten der Erektion (SEP 3) mit 53 % (5 mg), 63 % (10 mg) und 65 % (20 mg) im Vergleich zu 29 % unter Placebo angegeben.

Anhand gepoolter Daten der größeren Wirksamkeitsstudien war der Anteil an Patienten, die nach Anwendung von Vardenafil über eine erfolgreiche Penetration berichteten, wie folgt: Männer mit psychogener erektiler Dysfunktion (77-87 %), mit gemischter Ätiologie der erektilen Dysfunktion (69-83 %), mit organisch bedingter erektiler Dysfunktion (64-75 %), Ältere (52-75 %), Männer mit koronarer Herzkrankheit (70-73 %), mit Hyperlipidämie (62-73 %), mit chronischen

Lungenerkrankungen (74-78 %), mit Depressionen (59-69 %) und Patienten, die gleichzeitig mit Antihypertensiva behandelt wurden (62-73 %).

In einer klinischen Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus verbesserte Vardenafil bei einer Dosierung von 10 mg und 20 mg die erektile Funktion, die Fähigkeit zu einer für die Vollendung des Geschlechtsaktes ausreichend lang anhaltenden Erektion sowie die Penis-Rigidität im Vergleich zu Placebo signifikant. Die Ansprechrate für die Fähigkeit, eine Erektion zu erlangen und aufrechtzuerhalten, betrug bei Patienten nach dreimonatiger Behandlungsdauer für die 10 mg Vardenafil-Dosis 61 % bzw. 49 % und für die 20 mg Vardenafil-Dosis 64 % bzw. 54 %, verglichen mit 36 % bzw. 23 % unter Placebo.

In einer klinischen Studie mit Patienten nach einer Prostatektomie verbesserte Vardenafil bei einer Dosierung von 10 mg und 20 mg die erektile Funktion, die Fähigkeit zu einer für die Vollendung des Geschlechtsaktes ausreichend lang anhaltenden Erektion sowie die Penis-Rigidität im Vergleich zu Placebo signifikant. Die Ansprechrate für die Fähigkeit, eine Erektion zu erlangen und aufrechtzuerhalten, betrug bei Patienten nach dreimonatiger Behandlungsdauer für die 10 mg Vardenafil-Dosis 47 % bzw. 37 % und für die 20 mg Vardenafil-Dosis 48 % bzw. 34 %, verglichen mit 22 % bzw. 10 % unter Placebo.

In einer klinischen Studie mit flexibler Dosierung bei Patienten mit Rückenmarkverletzungen verbesserte Vardenafil die erektile Funktion, die Fähigkeit zu einer für die Vollendung des Geschlechtsaktes ausreichend lang anhaltenden Erektion sowie die Penis-Rigidität im Vergleich zu Placebo signifikant. Die Zahl der Patienten, die eine normale erektile Funktion (IIEF-Domain-Score > 26) wieder erlangten, betrug 53 % nach Vardenafil-Behandlung, verglichen mit 9 % unter Placebo. Die Ansprechrate für die Fähigkeit, eine Erektion zu erlangen und aufrechtzuerhalten, betrug bei Patienten nach dreimonatiger Behandlungsdauer 76 % bzw. 59 % unter Vardenafil, verglichen mit 41 % bzw. 22 % unter Placebo; diese Ergebnisse waren klinisch und statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vardenafil wurde in Langzeitstudien bestätigt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Vardenafil wird schnell resorbiert – bei einigen Männern wurden bereits 15 Minuten nach Einnahme maximale Plasmaspiegel beobachtet. In 90 % der Fälle werden jedoch nach oraler Gabe im nüchternen Zustand maximale Plasmaspiegel innerhalb von 30 bis 120 Minuten (Mittel: 60 Minuten) erreicht. Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt 15 %. Nach oraler Einnahme von Vardenafil nehmen AUC und  $C_{\max}$  fast dosisproportional über den empfohlenen Dosisbereich (5 bis 20 mg) zu.

Bei Einnahme von Vardenafil zusammen mit einer sehr fettreichen Mahlzeit (Fettgehalt: 57 %) ist die Resorptionsgeschwindigkeit reduziert, die  $t_{\max}$  verlängert sich im Mittel um 1 Stunde und  $C_{\max}$  ist im Mittel um 20 % verringert. Die Vardenafil-AUC wird nicht beeinflusst. Im Vergleich zur Nüchtereinnahme bleiben bei Einnahme von Vardenafil nach einer Mahlzeit mit 30 % Fettgehalt Resorptionsrate und Resorptionsausmaß von Vardenafil ( $t_{\max}$ ,  $C_{\max}$  und AUC) unverändert.

### Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Vardenafil im Steady State beträgt 208 l, was auf eine Verteilung in die Gewebe hinweist. Vardenafil und sein wichtigster im Blutkreislauf zirkulierender Metabolit (M1) sind beide stark an Plasmaproteine gebunden (zu rund 95 % für Vardenafil oder M1). Die Proteinbindung ist sowohl für Vardenafil als auch für M1 unabhängig von der Gesamtkonzentration des Arzneimittels.

Bei gesunden Probanden wurden 90 Minuten nach Anwendung von Vardenafil weniger als 0,00012 % der verabreichten Menge im Sperma gefunden.

## Metabolisierung

Vardenafil wird überwiegend in der Leber durch das Cytochrom P450 (CYP) Isoenzym 3A4 sowie anteilig durch die CYP3A5- und CYP2C-Isoenzyme metabolisiert.

Der beim Menschen wichtigste zirkulierende Metabolit (M1) resultiert aus Deethylierung von Vardenafil und unterliegt einer weiteren Metabolisierung mit einer Plasmahalbwertszeit von etwa 4 Stunden. Anteile von M1 finden sich als Glukuronid im Blutkreislauf. Das Profil der Phosphodiesterase-Selektivität des Metaboliten M1 ist ähnlich dem von Vardenafil und weist *in vitro* eine Hemmwirkung für PDE5 auf, die rund 28 % derjenigen von Vardenafil beträgt und zu etwa 7 % zur Wirksamkeit beiträgt.

## Elimination

Die Gesamtkörperclearance von Vardenafil beträgt 56 l/h mit einer daraus resultierenden terminalen Halbwertszeit von etwa 4 bis 5 Stunden. Nach oraler Anwendung wird Vardenafil nach Metabolisierung überwiegend über die Fäzes (rund 91-95 % der verabreichten Dosis) und in geringerem Maß renal (rund 2-6 % der verabreichten Dosis) ausgeschieden.

## Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

### Ältere Patienten

Gesunde ältere Probanden (65 Jahre oder älter) zeigten im Vergleich zu jüngeren Probanden (18-45 Jahre) eine herabgesetzte hepatische Vardenafil-Clearance. Ältere Männer zeigten durchschnittlich eine um 52 % höhere AUC und eine um 34 % höhere  $C_{\max}$  als jüngere Männer (siehe Abschnitt 4.2).

### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Probanden mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-80 ml/min) war die Pharmakokinetik von Vardenafil vergleichbar mit der Kontrollgruppe aus Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) waren verglichen mit Probanden mit normaler Nierenfunktion die mittlere AUC um 21 % erhöht und die mittlere  $C_{\max}$  um 23 % erniedrigt. Zwischen Kreatinin-Clearance und Vardenafil-Exposition (AUC und  $C_{\max}$ ) wurde keine statistisch signifikante Korrelation beobachtet (siehe Abschnitt 4.2). Die Pharmakokinetik von Vardenafil bei dialysepflichtigen Patienten wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

### Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A und B) war die Clearance von Vardenafil proportional zum Grad der Leberfunktionsstörung herabgesetzt. Im Vergleich mit gesunden Probanden waren bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) die mittlere AUC und  $C_{\max}$  um 17 % bzw. 22 % erhöht. Bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh B) waren im Vergleich mit gesunden Probanden mittlere AUC und  $C_{\max}$  um 160 % bzw. 133 % erhöht (siehe Abschnitt 4.2). Die Pharmakokinetik von Vardenafil bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Crospovidon,  
Magnesiumstearat,  
Mikrokristalline Cellulose,  
Hochdisperses Siliciumdioxid.

#### Filmüberzug:

Macrogol 400,  
Hypromellose,  
Titandioxid (E171),  
Eisenoxidhydrat (E172),  
Eisen(III)-oxid (E172).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PP/Aluminiumfolie–Blister in Packungen zu 2, 4, 8 und 12 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Bayer AG,  
D-51368 Leverkusen,  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/248/001-004

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. März 2003

Datum der Verlängerung der Zulassung: 06. März 2008

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Levitra 10 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 10 mg Vardenafil (als Hydrochlorid–Trihydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette.

Orangefarbene runde Tabletten, die auf einer Seite mit dem „Bayer-Kreuz“ und auf der anderen Seite mit „10“ gekennzeichnet sind.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern. Erektile Dysfunktion ist die Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion des Penis zu erreichen oder aufrechtzuerhalten.

Damit Levitra wirken kann, ist eine sexuelle Stimulation erforderlich.

Für die Behandlung von Frauen ist Levitra nicht indiziert.

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

#### Anwendung bei erwachsenen Männern

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg, sie ist bei Bedarf ungefähr 25 bis 60 Minuten vor dem Geschlechtsverkehr einzunehmen. Entsprechend der Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis auf 20 mg erhöht oder auf 5 mg verringert werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 20 mg. Die Einnahme darf nicht häufiger als einmal täglich erfolgen. Levitra kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Der Wirkungseintritt kann bei gleichzeitiger Einnahme einer fettreichen Mahlzeit verzögert sein (siehe Abschnitt 5.2).

#### Anwendung bei älteren Männern

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch sollte bei ihnen eine Dosissteigerung bis zu einer Maximaldosis von 20 mg sorgfältig unter Berücksichtigung der individuellen Verträglichkeit abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Levitra ist nicht für die Anwendung bei Personen unter 18 Jahren angezeigt. Für Levitra gibt es keine Indikation für die Anwendung bei Kindern.



### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit leichter und mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A-B) beträgt 5 mg. Entsprechend der Verträglichkeit und Wirksamkeit kann die Dosis anschließend erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) beträgt 10 mg (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 5 mg. Entsprechend der Verträglichkeit und Wirksamkeit kann die Dosis auf 10 mg und dann auf 20 mg erhöht werden.

### Anwendung bei Patienten, die andere Arzneimittel anwenden

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP 3A4-Inhibitoren wie Erythromycin oder Clarithromycin sollte die Vardenafil-Dosis 5 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.5).

Zum Einnehmen.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil und Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie Amylnitrit) in jeder Form ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, ist Levitra kontraindiziert, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE5-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht (siehe Abschnitt 4.4).

Mittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion dürfen generell nicht von Männern angewendet werden, denen von sexuellen Aktivitäten abzuraten ist (z. B. Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie instabiler Angina pectoris oder schwerer Herzinsuffizienz [New York Heart Association III oder IV]).

Bei folgenden Untergruppen von Patienten wurde die Sicherheit von Vardenafil nicht untersucht, daher ist die Anwendung kontraindiziert, bis weitere Daten vorliegen:

- Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C),
- im Endstadium einer Nierenfunktionsstörung mit Dialysepflicht,
- Patienten mit Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg),
- mit kürzlich erlittenem Schlaganfall oder Herzinfarkt (innerhalb der letzten 6 Monate),
- mit instabiler Angina pectoris
- sowie mit bekannten erblich bedingten degenerativen Retinaerkrankungen wie Retinitis pigmentosa.

Bei Männern über 75 Jahre ist die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit den starken CYP3A4-Inhibitoren Itraconazol und Ketoconazol (orale Darreichungsform) kontraindiziert.

Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit HIV Protease-Inhibitoren wie zum Beispiel Ritonavir und Indinavir ist kontraindiziert, weil sie sehr starke CYP3A4-Inhibitoren sind (siehe Abschnitt 4.5).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bevor eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen wird, muss die Diagnose einer erektilen Dysfunktion mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung gestellt und zugrunde liegende Ursachen ermittelt werden.

Vor dem Beginn jeglicher Behandlung einer erektilen Dysfunktion müssen die behandelnden Ärzte den kardiovaskulären Status ihrer Patienten berücksichtigen, da mit sexueller Aktivität ein gewisses kardiales Risiko einhergeht (siehe Abschnitt 4.3). Vardenafil besitzt vasodilatatorische Eigenschaften, die zu leichten und vorübergehenden Blutdrucksenkungen führen (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit einer Obstruktion der linksventrikulären Ausstrombahn, zum Beispiel Aortenstenose und idiopathischer hypertrophischer Subaortenstenose, können empfindlich gegenüber gefäßerweiternden Substanzen einschließlich PDE5-Inhibitoren reagieren.

Die Behandlung einer erektilen Dysfunktion muss dann mit Vorsicht erfolgen, wenn anatomische Missbildungen des Penis (wie Angulation, Fibrose im Bereich der Corpora cavernosa oder die Peyronie-Krankheit) vorliegen, sowie bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (wie Sichelzellenanämie, Plasmozytom, Leukämie).

Es liegen keine Studien zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vardenafil in Kombination mit anderen Behandlungen einer erektilen Dysfunktion vor. Die Anwendung solcher Kombinationen wird daher nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von Alpha-Rezeptorenblockern und Vardenafil kann bei einigen Patienten zu einer unerwünscht starken Blutdrucksenkung führen, da beide Arzneimittel gefäßerweiternd wirken. Eine Begleitbehandlung mit Vardenafil sollte nur begonnen werden, wenn der Patient stabil auf die Alpha-Rezeptorenblocker Therapie eingestellt ist. Bei den Patienten, die stabil auf Alpha-Rezeptorenblocker Therapie eingestellt sind, sollte Vardenafil mit der niedrigsten empfohlenen Anfangsdosis von 5 mg begonnen werden. Vardenafil kann zu jeder Zeit mit Tamsulosin angewandt werden. Bei anderen Alpha-Rezeptorenblockern sollte ein zeitlicher Abstand der Gabe berücksichtigt werden, wenn Vardenafil als Begleitbehandlung verordnet wird (siehe Abschnitt 4.5). Bei den Patienten, die schon eine optimierte Dosis Vardenafil einnehmen, sollte die Alpha-Rezeptorenblocker Therapie mit der niedrigsten Dosis begonnen werden. Die schrittweise Erhöhung der Alpha-Rezeptorenblocker Dosis kann bei Patienten, die Vardenafil einnehmen, mit einer weiteren Blutdrucksenkung einhergehen.

Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie zum Beispiel Itraconazol und Ketoconazol (orale Darreichungsform) sollte vermieden werden, da bei Kombination dieser Arzneimittel sehr hohe Plasmakonzentrationen von Vardenafil erreicht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.3).

Bei gleichzeitiger Anwendung von moderaten CYP3A4-Inhibitoren wie Erythromycin und Clarithromycin kann eine Dosisanpassung von Vardenafil notwendig sein (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.2).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Grapefruitsaft ist ein Anstieg der Vardenafil-Plasmakonzentrationen zu erwarten. Daher muss diese Kombination vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Einmalgaben von 10 mg und 80 mg Vardenafil führten im Mittel zu Verlängerungen des QTc Intervalls um 8 msec resp. 10 msec. Einmalgaben von 10 mg Vardenafil, die gleichzeitig mit 400 mg Gatifloxacin, einem Präparat mit vergleichbarer Wirkung auf QT, eingenommen wurden, führten zu einer additiven Wirkung auf QTc von 4 msec im Vergleich zu den Wirkungen der einzelnen Präparate. Die klinische Relevanz dieser QT-Änderungen ist unbekannt (siehe Abschnitt 5.1).

Die klinische Relevanz dieses Befundes ist unbekannt und kann nicht für alle Patienten unter allen Bedingungen verallgemeinert werden, da dies von den individuellen Risikofaktoren sowie der Empfindlichkeit des einzelnen Patienten zu einem gegebenen Zeitpunkt abhängt. Arzneimittel, die das QTc Intervall verlängern können, einschließlich Vardenafil, sollten bei Patienten mit relevanten

Risikofaktoren, zum Beispiel Hypokaliämie; angeborener QT Verlängerung; gleichzeitiger Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Procainamid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) möglichst vermieden werden.

Sehstörungen und Fälle von nicht arteriitischer ischämischer Optikusneuropathie (NAION) sind in Zusammenhang mit der Einnahme von Levitra und anderen PDE5-Hemmern beobachtet worden. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie im Falle einer plötzlichen Sehstörung Levitra absetzen und sofort einen Arzt aufsuchen sollen (siehe Abschnitt 4.3).

Die Verträglichkeit der Maximaldosis von 20 mg kann bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) geringer sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

*In vitro* Studien an menschlichen Thrombozyten haben Hinweise darauf erbracht, dass Vardenafil keine eigenständigen antiaggregatorischen Eigenschaften zeigt, aber bei hohen Konzentrationen (oberhalb des therapeutischen Bereichs) die antiaggregatorische Wirkung des Stickstoffmonoxid-Donators Nitroprussid-Natrium verstärkt. Beim Menschen hat weder die alleinige Anwendung von Vardenafil noch die Kombination mit Acetylsalicylsäure einen Effekt auf die Blutungszeit (siehe Abschnitt 4.5). Es liegen keine Daten über die Unbedenklichkeit der Verabreichung von Vardenafil an Patienten mit Blutungsstörungen oder aktiven peptischen Ulzera vor. Daher sollte Vardenafil von diesen Patienten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Vardenafil

*In vitro* Studien:

Vardenafil wird hauptsächlich in der Leber durch das Cytochrom P450 (CYP) Isoenzym 3A4 mit geringer Beteiligung der CYP3A5- und CYP2C-Isoenzyme metabolisiert. Inhibitoren dieser Isoenzyme können daher die Vardenafil-Clearance vermindern.

*In vivo* Studien:

Die gleichzeitige Anwendung des HIV Protease-Hemmstoffs Indinavir (3-mal täglich 800 mg), eines starken CYP3A4-Inhibitors, mit Vardenafil (10 mg) bewirkte eine 16-fache Steigerung der Vardenafil-AUC und eine 7-fache Steigerung der Vardenafil- $C_{\max}$ . Nach 24 Stunden waren die Vardenafil-Plasmaspiegel wieder auf ungefähr 4 % der maximalen Vardenafil-Plasmaspiegel ( $C_{\max}$ ) gesunken.

Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir (2-mal täglich 600 mg) und Vardenafil 5 mg führte zu einem 13-fachen Anstieg der Vardenafil- $C_{\max}$  und einer 49-fachen Steigerung der Vardenafil-AUC<sub>0-24</sub>. Diese Wechselwirkung ist eine Folge der Blockierung der hepatischen Metabolisierung von Levitra durch Ritonavir, einen hochpotenten CYP3A4-Inhibitor, der gleichzeitig CYP2C9 hemmt. Ritonavir verlängert die Halbwertszeit von Levitra signifikant auf 25,7 Stunden (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (200 mg), einem starken CYP3A4-Inhibitor mit Vardenafil (5 mg) bewirkte eine 10-fache Steigerung der Vardenafil-AUC und eine 4-fache Steigerung der Vardenafil- $C_{\max}$  (siehe Abschnitt 4.4).

Obwohl spezifische Interaktionsstudien nicht durchgeführt wurden, ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung anderer starker CYP3A4-Inhibitoren (wie Itraconazol) Vardenafil-Plasmaspiegel in vergleichbarer Höhe bewirken wie unter Anwendung mit Ketoconazol. Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie zum Beispiel Itraconazol und Ketoconazol (orale Anwendung) sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Bei Männern über 75 Jahre ist die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit Itraconazol oder Ketoconazol kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin (3-mal täglich 500 mg), einem CYP3A4-Inhibitor, und Vardenafil (5 mg) bewirkte eine 4-fache Steigerung der Vardenafil-AUC und eine 3-fache Steigerung der Vardenafil- $C_{max}$ . Obwohl eine spezifische Interaktionsstudie nicht durchgeführt wurde, ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung mit Clarithromycin zu vergleichbaren Wirkungen auf Vardenafil-AUC und  $C_{max}$  führen würde. Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem moderaten CYP3A4-Inhibitor wie Erythromycin oder Clarithromycin kann eine Anpassung der Vardenafil-Dosis notwendig sein (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4). Cimetidin (2-mal täglich 400 mg), ein unspezifischer Cytochrom-P450-Inhibitor, zeigte bei gleichzeitiger Anwendung von Vardenafil (20 mg) bei gesunden Probanden keinen Effekt auf die Vardenafil-AUC und - $C_{max}$ .

Grapefruitsaft kann als schwacher Hemmstoff des CYP3A4-Stoffwechsels in der Darmwand eine geringe Steigerung des Vardenafil-Plasmaspiegels bewirken (siehe Abschnitt 4.4).

Die Pharmakokinetik von Vardenafil (20 mg) wurde durch die gleichzeitige Anwendung des  $H_2$ -Antagonisten Ranitidin (2-mal täglich 150 mg), Digoxin, Warfarin, Glibenclamid, Alkohol (mittlerer maximaler Blut-Alkohol-Spiegel von 73 mg/dl) oder die Einmalgabe von Antacida (Magnesiumhydroxid/Aluminiumhydroxid) nicht beeinflusst.

Obwohl spezifische Interaktionsstudien nicht für alle Arzneimittel durchgeführt wurden, erbrachte die Analyse pharmakokinetischer Daten keine Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter von Vardenafil bei gleichzeitiger Anwendung von folgenden Arzneimitteln: Acetylsalicylsäure, ACE-Hemmern, Betablockern, schwachen CYP3A4-Inhibitoren, Diuretika und Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes (Sulfonylharnstoff und Metformin).

#### Wirkungen von Vardenafil auf andere Arzneimittel

Es liegen keine Daten zu Wechselwirkungen von Vardenafil mit nicht-spezifischen Phosphodiesterasehemmern wie Theophyllin oder Dipyridamol vor.

#### *In vivo* Studien:

In einer Studie an 18 gesunden männlichen Probanden wurde keine Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes von sublingual gegebenem Nitroglycerin (0,4 mg) bei Einnahme von Vardenafil (10 mg) in unterschiedlichen Abständen (1-24 Stunden) vor der Anwendung von Nitroglycerin beobachtet. Vardenafil 20 mg verstärkte bei gesunden Probanden mittleren Alters die blutdrucksenkende Wirkung von sublingual gegebenem Nitroglycerin (0,4 mg), wenn dieses 1 Stunde und 4 Stunden nach Einnahme von Vardenafil angewandt wurde. Wenn Nitroglycerin 24 Stunden nach einer Einmaldosis von 20 mg Vardenafil verabreicht wurde, war kein Effekt auf den Blutdruck zu beobachten. Es liegen jedoch keine Informationen über eine mögliche Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes von Nitraten und Vardenafil bei Patienten vor, daher ist die gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicorandil ist ein Wirkstoff, der gleichzeitig als Kaliumkanalöffner und als Nitrat wirkt. Auf Grund der Nitratkomponente besteht die Möglichkeit einer schwerwiegenden Wechselwirkung mit Vardenafil.

Da Alpha-Rezeptorenblocker Monotherapie zu einer ausgeprägten Blutdrucksenkung, speziell zu orthostatischer Hypotonie und Synkope, führen kann, wurden Interaktionsstudien mit Vardenafil durchgeführt. In zwei Interaktionsstudien mit gesunden Probanden, bei denen normale Blutdruckwerte vorlagen, wurde nach forcierter Titration auf hohe Dosen des Alpha-Rezeptorenblockers Tamsulosin oder Terazosin bei gleichzeitiger Verabreichung mit Vardenafil von einer signifikanten Anzahl der Probanden über Hypotonie (in einigen Fällen über eine symptomatische Hypotonie) berichtet. Bei mit Terazosin behandelten Probanden wurde eine Hypotonie häufiger bei gleichzeitiger Gabe von Vardenafil und Terazosin beobachtet, als wenn ein Zeitintervall von 6 Stunden zwischen der Gabe lag.

Auf Basis der Ergebnisse von mit Vardenafil durchgeführten Interaktionsstudien bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) und stabiler Tamsulosin- oder Terazosin-Therapie ergibt sich:

- Wenn Vardenafil in einer Dosierung von 5, 10 oder 20 mg im Rahmen einer stabilen Tamsulosin Therapie angewandt wurde, trat keine symptomatische Blutdrucksenkung auf, obwohl 3/21 mit Tamsulosin behandelten Patienten vorübergehend einen systolischen Blutdruck (im Stehen) von kleiner als 85 mmHg aufwiesen.
- Wenn Vardenafil 5 mg gleichzeitig mit Terazosin 5 oder 10 mg gegeben wurde, kam es bei einem von 21 Patienten zu einer symptomatischen orthostatischen Hypotonie. Es wurde keine Hypotonie beobachtet, wenn die Gabe von Vardenafil 5 mg und Terazosin in einem zeitlichen Abstand von 6 Stunden erfolgte.

Deshalb sollte eine Begleitbehandlung nur begonnen werden, wenn der Patient stabil auf die Alpha-Rezeptorenblocker Therapie eingestellt ist. Bei den Patienten, die stabil auf Alpha-Rezeptorenblocker Therapie eingestellt sind, sollte Vardenafil mit der niedrigsten empfohlenen Anfangsdosis von 5 mg begonnen werden. Levitra kann zu jeder Zeit mit Tamsulosin angewandt werden. Bei anderen Alpha-Rezeptorenblockern sollte ein zeitlicher Abstand der Gabe berücksichtigt werden, wenn Vardenafil als Begleitbehandlung verordnet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Vardenafil (20 mg) mit Warfarin (25 mg), das durch CYP2C9 verstoffwechselt wird, oder Digoxin (0,375 mg) konnten keine signifikanten Wechselwirkungen gezeigt werden. Die relative Bioverfügbarkeit von Glibenclamid (3,5 mg) wurde durch die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil (20 mg) nicht beeinflusst. In einer gezielten Studie erhielten Hypertoniker Vardenafil (20 mg) zusammen mit verzögert freisetzendem Nifedipin (30 mg oder 60 mg). Es zeigte sich eine zusätzliche Senkung des Blutdruckes in Rückenlage um systolisch 6 mmHg und diastolisch um 5 mmHg, begleitet von einem Herzfrequenzanstieg um 4 Schläge/min.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Vardenafil (20 mg) und Alkohol (mittlerer maximaler Blut-Alkohol-Spiegel von 73 mg/dl) wurden die Wirkung von Alkohol auf Blutdruck und Herzfrequenz nicht verstärkt und die pharmakokinetischen Eigenschaften von Vardenafil nicht verändert.

Die durch Acetylsalicylsäure (2-mal täglich 81 mg) bewirkte Verlängerung der Blutungszeit wurde durch Vardenafil (10 mg) nicht gesteigert.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Für die Behandlung von Frauen ist Levitra nicht indiziert. Es gibt keine Studien mit Vardenafil bei Schwangeren.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Da in klinischen Studien mit Vardenafil über Schwindel und Sehstörungen berichtet wurde, müssen die Patienten darauf achten, wie sie auf die Einnahme von Levitra reagieren, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

In klinischen Studien erhielten mehr als 9500 Patienten Levitra. Die Nebenwirkungen waren überwiegend vorübergehender und leichter bis mäßiger Natur. Die häufigsten, bei  $\geq 10\%$  der Patienten aufgetretenen Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen und Flush.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Folgende Nebenwirkungen wurden beobachtet:

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Sehr häufig (≥ 1/10)</b>	<b>Häufig (≥ 1/100 und &lt; 1/10)</b>	<b>Gelegentlich (≥ 1/1.000 und &lt; 1/100)*</b>	<b>Selten (≥ 1/10.000 und &lt; 1/1.000)*</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Erkrankungen des Immunsystems				Hypersensibilität	
Psychiatrische Erkrankungen				Angstgefühle	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf- schmerzen	Schwindel	Somnolenz	Synkope cerebrale Krämpfe transiente globale Amnesie	
Augenerkran- kungen einschließlich diesbezüglicher Untersuchungs- parameter			gesteigerte Tränenbildung visuelle Störungen (inkl. abnormal helles Sehen) Farbsehen Konjunktivitis Unscharfes Sehen	Anstieg des Augeninnen- drucks	nicht-arteri- itische anteriore ischämische Optikusneuro- pathie Störungen des Visus
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					plötzliche Schwerhörig- keit oder Taubheit**
Herz- erkrankungen einschließlich diesbezüglicher Untersuchungs- parameter			Tachykardie Palpitationen	Angina pectoris Myokard- ischämie	Myokardinfarkt
Gefäß- erkrankungen einschließlich diesbezüglicher Untersuchungs- parameter	Flush		Hypertonie Hypotonie Orthostatische Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Verstopfte Nase	Dyspnoe Epistaxis	Kehlkopfödem	
Erkrankungen des Gastroin- testinaltraktes einschließlich diesbezüglicher Untersuchungs- parameter		Dyspepsie Übelkeit	anormale Leber- funktionswerte GGTP- Erhöhung		

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 und < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 und < 1/100)*	Selten (≥ 1/10.000 und < 1/1.000)*	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes			Photo- sensibilität Gesichtsödem Exanthem		
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen einschließlich diesbezüglicher Untersuchungs- parameter			Anstieg der Kreatin- phosphokinase im Blut Muskel- schmerzen Rücken- schmerzen	Muskelsteifigkeit	
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse				Priapismus verstärkte Erektionen (anhaltende oder schmerzhafte Erektionen)	

\*Von Nebenwirkungen, die für < 1 % der Patienten berichtet wurden, wurden nur solche aufgeführt, die aufgrund ihres möglichen Zusammenhangs mit schwerwiegenden Krankheitszuständen oder aufgrund anderer klinischer Relevanz besonderer Beachtung bedürfen.

\*\*Über plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit wurde von einer kleinen Anzahl Patienten aus Post-Marketing oder klinischen Studien berichtet, die einen PDE5-Hemmer, einschließlich Vardenafil, eingenommen haben.

Mit der 20 mg Dosierung traten bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) häufiger Kopfschmerzen (16,2 % im Vergleich zu 11,8 %) und Schwindel (3,7 % im Vergleich zu 0,7 %) auf als bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre).

Post-Marketing-Berichte über ein anderes Arzneimittel dieser Wirkstoffklasse: Gefäßerkrankungen: Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Hirnblutung, plötzlicher Herztod, transitorische ischämische Attacke, instabile Angina pectoris und ventrikuläre Arrhythmie wurden nach der Markteinführung im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch eines anderen Arzneimittels dieser Wirkstoffklasse berichtet.

#### 4.9 Überdosierung

In Studien an gesunden Probanden wurden Einmaldosen bis zu einschließlich 80 mg pro Tag ohne schwerwiegende Nebenwirkungen vertragen.

Bei Einnahme von Vardenafil in höherer Dosis und häufiger als empfohlen (2-mal täglich 40 mg) wurden starke Rückenschmerzen berichtet. Dies war nicht verbunden mit toxischen Wirkungen auf Muskeln und Nervensystem.

In Fällen einer Überdosierung sollten je nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen eingeleitet werden. Da Vardenafil in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist und nicht

wesentlich renal eliminiert wird, ist durch eine Dialyse keine Beschleunigung der Clearance zu erwarten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, ATC-Code: G04BE09.

Vardenafil ist eine orale Behandlung zur Verbesserung der erektilen Funktion bei Männern mit erektiler Dysfunktion. Liegt eine sexuelle Stimulation vor, wird die gestörte Erektionsfähigkeit durch eine Steigerung des Bluteinstroms in den Penis wiederhergestellt.

Die Erektion des Penis basiert auf einem haemodynamischen Prozess. Während der sexuellen Stimulation erfolgt die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO), das das Enzym Guanylatcyclase aktiviert, was zu erhöhten Spiegel an zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) im Corpus cavernosum führt. Daraus resultiert eine Relaxation der glatten Muskulatur, wodurch ein gesteigerter Bluteinstrom in den Penis ermöglicht wird. Der cGMP-Spiegel wird über die Syntheserate durch Guanylatcyclase und über die Abbaurate durch cGMP-hydrolysierende Phosphodiesterasen (PDEs) geregelt.

Vardenafil ist ein starker und selektiver Hemmstoff der cGMP-spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5), der wichtigsten PDE im menschlichen Corpus cavernosum. Vardenafil verstärkt den Effekt des endogenen Stickstoffmonoxids im Corpus cavernosum beträchtlich, indem es PDE5 hemmt. Wenn als Reaktion auf sexuelle Stimulation Stickstoffmonoxid freigesetzt wird, bewirkt die PDE5-Hemmung durch Vardenafil erhöhte cGMP-Spiegel im Corpus cavernosum. Daher ist eine sexuelle Stimulation nötig, damit Vardenafil den beabsichtigten günstigen therapeutischen Effekt entwickeln kann.

*In vitro* Studien zeigten, dass Vardenafil stärker auf PDE5 wirkt als auf andere bekannte Phosphodiesterasen (> 15-fach gegenüber PDE6, > 130-fach gegenüber PDE1, > 300-fach gegenüber PDE11 und > 1.000-fach gegenüber PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 und PDE10).

Eine Untersuchung mittels Penis-Plethysmographie (RigiScan) zeigte, dass bereits 15 Minuten nach Einnahme von 20 mg Vardenafil bei einigen Patienten für einen Geschlechtsverkehr ausreichende Erektionen (60 %ige Rigidität an der Penismwurzel, gemessen mit RigiScan) erreicht wurden. Im Allgemeinen trat eine signifikante Wirkung von Vardenafil im Vergleich zu Placebo innerhalb von 25 Minuten nach Einnahme ein.

Vardenafil bewirkt eine leichte und vorübergehende Blutdrucksenkung, die in der Mehrzahl der Fälle keine klinischen relevanten Wirkungen zur Folge hat. Im Vergleich zu Placebo betrug die mittlere maximale systolische Blutdrucksenkung in Rückenlage nach Gabe von 20 mg Vardenafil 6,9 mmHg und nach Gabe von 40 mg Vardenafil 4,3 mmHg. Diese Effekte spiegeln die vasodilatatorischen Wirkungen von PDE5-Inhibitoren wider und werden wahrscheinlich durch erhöhte cGMP-Spiegel in den glatten Gefäßmuskulzellen verursacht. Orale Einmal- sowie Mehrfachgaben von bis zu 40 mg Vardenafil führten bei männlichen Probanden nicht zu klinisch relevanten EKG-Veränderungen.



In einer doppelblinden, randomisierten Crossover-Studie mit 59 gesunden Männern wurde die Wirkung einer Einmalgabe von Vardenafil (10 mg und 80 mg), Sildenafil (50 mg und 400 mg) und Placebo auf das QT Intervall untersucht. Moxifloxacin (400 mg) wurde als aktive Kontrolle eingesetzt. Die Wirkung auf das QT Intervall wurde 1 Stunde nach der Einnahme bestimmt (mittlere  $t_{max}$  für Vardenafil). Primäres Ziel dieser Studie war es, einen Effekt einer Einzelgabe von 80 mg Vardenafil auf das QT Intervall von mehr als 10 msec im Vergleich zu Placebo auszuschließen (d. h. das Fehlen eines Effektes zu zeigen); bestimmt wurde die Änderung des mit der Fridericia-Korrekturformel ( $QTcF = QT/RR^{1/3}$ ) ermittelten Wertes 1 Stunde nach Einnahme im Vergleich zum Ausgangswert. Die Ergebnisse zeigten 1 Stunde nach Einnahme von 10 mg bzw. 80 mg Vardenafil im Vergleich zu Placebo eine QTc-Verlängerung (Fridericia) um 8 msec (90 % KI: 6-9) bzw. 10 msec (90 % KI: 8-11) und eine QTci-Verlängerung um 4 msec (90 % KI: 3-6) bzw. 6 msec (90 % KI: 4-7). Zum Zeitpunkt  $t_{max}$  lag ausschließlich der mittlere QTcF-Wert nach Gabe von 80 mg Vardenafil außerhalb der in der Studie definierten Grenzen (im Mittel 10 msec, 90 % KI: 8-11). Nach Anwendung der individuellen Korrekturformel lag kein Wert außerhalb der Grenzen.

In einer separaten, nach Markteinführung durchgeführten Studie an 44 gesunden Personen, wurden Einmalgaben von 10 mg Vardenafil oder 50 mg Sildenafil zusammen mit 400 mg Gatifloxacin, einem Präparat mit vergleichbarer Wirkung auf die QT-Zeit, eingenommen. Beide Präparate, Vardenafil und Sildenafil, zeigten einen Anstieg des Fridericia-Effekts auf QTc von 4 msec (Vardenafil) und 5 msec (Sildenafil) im Vergleich zu den Wirkungen dieser Präparate alleine. Die klinische Relevanz dieser Änderungen der QT-Zeit ist unbekannt.

#### Weitere Informationen über klinische Studien

Vardenafil wurde in klinischen Studien mehr als 3750 Männern mit erektiler Dysfunktion (ED) im Alter von 18-89 Jahren, von denen viele multiple Begleiterkrankungen aufwiesen, verabreicht. Mehr als 1630 Patienten wurden 6 Monate oder länger mit Levitra behandelt. Von diesen wurden mehr als 730 ein Jahr oder länger therapiert.

Die folgenden Patientengruppen waren vertreten: Ältere (22 %), Patienten mit Bluthochdruck (35 %), mit Diabetes mellitus (29 %), mit koronarer Herzkrankheit und anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (7 %), mit chronischen Lungenerkrankungen (5 %), mit Hyperlipidämie (22 %), mit Depressionen (5 %) und mit radikaler Prostatektomie (9 %). Die folgenden Gruppen waren unterrepräsentiert: Ältere über 75 Jahre (2,4 %) und Patienten mit bestimmten Herz-Kreislauf-Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.3). Es wurden keine Studien durchgeführt an Patienten mit ZNS-Erkrankungen (ausgenommen Rückenmarkverletzungen), an Patienten mit stark eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion, an Patienten nach Beckenoperation (ausgenommen nervenerhaltender Prostatektomie) oder Beckentrauma oder nach Bestrahlungstherapie, an Patienten mit einem verminderten sexuellem Bedürfnis oder an Patienten mit anatomischen Missbildungen des Penis.

In allen relevanten Studien führte die Behandlung mit Vardenafil im Vergleich zur Behandlung mit Placebo zu einer Verbesserung der erektilen Funktion. Bei der kleinen Anzahl von Patienten, die bis zu vier bis fünf Stunden nach der Einnahme versuchten, den Geschlechtsverkehr zu vollziehen, war die Erfolgsrate für die Penetration und das Aufrechterhalten der Erektion im Vergleich zu Placebo durchweg größer.

In Studien mit festgelegter Dosierung und einer Dauer von 3 Monaten in einer breiten Population von Männern mit erektiler Dysfunktion berichteten 68 % der mit 5 mg behandelten Männer, 76 % der mit 10 mg behandelten Männer und 80 % der mit 20 mg behandelten Männer über eine erfolgreiche Penetration (SEP 2) verglichen mit 49 % unter Placebogabe. In dieser breiten Population wurde die Fähigkeit zum Aufrechterhalten der Erektion (SEP 3) mit 53 % (5 mg), 63 % (10 mg) und 65 % (20 mg) im Vergleich zu 29 % unter Placebo angegeben.

Anhand gepoolter Daten der größeren Wirksamkeitsstudien war der Anteil an Patienten, die nach Anwendung von Vardenafil über eine erfolgreiche Penetration berichteten, wie folgt: Männer mit psychogener erektiler Dysfunktion (77-87 %), mit gemischter Ätiologie der erektilen Dysfunktion (69-83 %), mit organisch bedingter erektiler Dysfunktion (64-75 %), Ältere (52-75 %), Männer mit koronarer Herzkrankheit (70-73 %), mit Hyperlipidämie (62-73 %), mit chronischen

Lungenerkrankungen (74-78 %), mit Depressionen (59-69 %) und Patienten, die gleichzeitig mit Antihypertensiva behandelt wurden (62-73 %).

In einer klinischen Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus verbesserte Vardenafil bei einer Dosierung von 10 mg und 20 mg die erektile Funktion, die Fähigkeit zu einer für die Vollendung des Geschlechtsaktes ausreichend lang anhaltenden Erektion sowie die Penis-Rigidität im Vergleich zu Placebo signifikant. Die Ansprechrate für die Fähigkeit, eine Erektion zu erlangen und aufrechtzuerhalten, betrug bei Patienten nach dreimonatiger Behandlungsdauer für die 10 mg Vardenafil-Dosis 61 % bzw. 49 % und für die 20 mg Vardenafil-Dosis 64 % bzw. 54 %, verglichen mit 36 % bzw. 23 % unter Placebo.

In einer klinischen Studie mit Patienten nach einer Prostatektomie verbesserte Vardenafil bei einer Dosierung von 10 mg und 20 mg die erektile Funktion, die Fähigkeit zu einer für die Vollendung des Geschlechtsaktes ausreichend lang anhaltenden Erektion sowie die Penis-Rigidität im Vergleich zu Placebo signifikant. Die Ansprechrate für die Fähigkeit, eine Erektion zu erlangen und aufrechtzuerhalten, betrug bei Patienten nach dreimonatiger Behandlungsdauer für die 10 mg Vardenafil-Dosis 47 % bzw. 37 % und für die 20 mg Vardenafil-Dosis 48 % bzw. 34 %, verglichen mit 22 % bzw. 10 % unter Placebo.

In einer klinischen Studie mit flexibler Dosierung bei Patienten mit Rückenmarkverletzungen verbesserte Vardenafil die erektile Funktion, die Fähigkeit zu einer für die Vollendung des Geschlechtsaktes ausreichend lang anhaltenden Erektion sowie die Penis-Rigidität im Vergleich zu Placebo signifikant. Die Zahl der Patienten, die eine normale erektile Funktion (IIEF-Domain-Score > 26) wieder erlangten, betrug 53 % nach Vardenafil-Behandlung, verglichen mit 9 % unter Placebo. Die Ansprechrate für die Fähigkeit, eine Erektion zu erlangen und aufrechtzuerhalten, betrug bei Patienten nach dreimonatiger Behandlungsdauer 76 % bzw. 59 % unter Vardenafil, verglichen mit 41 % bzw. 22 % unter Placebo; diese Ergebnisse waren klinisch und statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vardenafil wurde in Langzeitstudien bestätigt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Vardenafil wird schnell resorbiert – bei einigen Männern wurden bereits 15 Minuten nach Einnahme maximale Plasmaspiegel beobachtet. In 90 % der Fälle werden jedoch nach oraler Gabe im nüchternen Zustand maximale Plasmaspiegel innerhalb von 30 bis 120 Minuten (Mittel: 60 Minuten) erreicht. Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt 15 %. Nach oraler Einnahme von Vardenafil nehmen AUC und  $C_{\max}$  fast dosisproportional über den empfohlenen Dosisbereich (5 bis 20 mg) zu.

Bei Einnahme von Vardenafil zusammen mit einer sehr fettreichen Mahlzeit (Fettgehalt: 57 %) ist die Resorptionsgeschwindigkeit reduziert, die  $t_{\max}$  verlängert sich im Mittel um 1 Stunde und  $C_{\max}$  ist im Mittel um 20 % verringert. Die Vardenafil-AUC wird nicht beeinflusst. Im Vergleich zur Nüchtereinnahme bleiben bei Einnahme von Vardenafil nach einer Mahlzeit mit 30 % Fettgehalt Resorptionsrate und Resorptionsausmaß von Vardenafil ( $t_{\max}$ ,  $C_{\max}$  und AUC) unverändert.

### Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Vardenafil im Steady State beträgt 208 l, was auf eine Verteilung in die Gewebe hinweist. Vardenafil und sein wichtigster im Blutkreislauf zirkulierender Metabolit (M1) sind beide stark an Plasmaproteine gebunden (zu rund 95 % für Vardenafil oder M1). Die Proteinbindung ist sowohl für Vardenafil als auch für M1 unabhängig von der Gesamtkonzentration des Arzneimittels.

Bei gesunden Probanden wurden 90 Minuten nach Anwendung von Vardenafil weniger als 0,00012 % der verabreichten Menge im Sperma gefunden.

## Metabolisierung

Vardenafil wird überwiegend in der Leber durch das Cytochrom P450 (CYP) Isoenzym 3A4 sowie anteilig durch die CYP3A5- und CYP2C-Isoenzyme metabolisiert.

Der beim Menschen wichtigste zirkulierende Metabolit (M1) resultiert aus Deethylierung von Vardenafil und unterliegt einer weiteren Metabolisierung mit einer Plasmahalbwertszeit von etwa 4 Stunden. Anteile von M1 finden sich als Glukuronid im Blutkreislauf. Das Profil der Phosphodiesterase-Selektivität des Metaboliten M1 ist ähnlich dem von Vardenafil und weist *in vitro* eine Hemmwirkung für PDE5 auf, die rund 28 % derjenigen von Vardenafil beträgt und zu etwa 7 % zur Wirksamkeit beiträgt.

## Elimination

Die Gesamtkörperclearance von Vardenafil beträgt 56 l/h mit einer daraus resultierenden terminalen Halbwertszeit von etwa 4 bis 5 Stunden. Nach oraler Anwendung wird Vardenafil nach Metabolisierung überwiegend über die Fäzes (rund 91-95 % der verabreichten Dosis) und in geringerem Maß renal (rund 2-6 % der verabreichten Dosis) ausgeschieden.

## Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

### Ältere Patienten

Gesunde ältere Probanden (65 Jahre oder älter) zeigten im Vergleich zu jüngeren Probanden (18-45 Jahre) eine herabgesetzte hepatische Vardenafil-Clearance. Ältere Männer zeigten durchschnittlich eine um 52 % höhere AUC und eine um 34 % höhere  $C_{max}$  als jüngere Männer (siehe Abschnitt 4.2).

### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Probanden mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-80 ml/min) war die Pharmakokinetik von Vardenafil vergleichbar mit der Kontrollgruppe aus Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) waren verglichen mit Probanden mit normaler Nierenfunktion die mittlere AUC um 21 % erhöht und die mittlere  $C_{max}$  um 23 % erniedrigt. Zwischen Kreatinin-Clearance und Vardenafil-Exposition (AUC und  $C_{max}$ ) wurde keine statistisch signifikante Korrelation beobachtet (siehe Abschnitt 4.2). Die Pharmakokinetik von Vardenafil bei dialysepflichtigen Patienten wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

### Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A und B) war die Clearance von Vardenafil proportional zum Grad der Leberfunktionsstörung herabgesetzt. Im Vergleich mit gesunden Probanden waren bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) die mittlere AUC und  $C_{max}$  um 17 % bzw. 22 % erhöht. Bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh B) waren im Vergleich mit gesunden Probanden mittlere AUC und  $C_{max}$  um 160 % bzw. 133 % erhöht (siehe Abschnitt 4.2). Die Pharmakokinetik von Vardenafil bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Crospovidon,  
Magnesiumstearat,  
Mikrokristalline Cellulose,  
Hochdisperses Siliciumdioxid.

#### Filmüberzug:

Macrogol 400,  
Hypromellose,  
Titandioxid (E171),  
Eisenoxidhydrat (E172),  
Eisen(III)-oxid (E172).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PP/Aluminiumfolie–Blister in Packungen zu 2, 4, 8 und 12 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Bayer AG,  
D-51368 Leverkusen,  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/248/005-008

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. März 2003

Datum der Verlängerung der Zulassung: 06. März 2008

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Levitra 20 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 20 mg Vardenafil (als Hydrochlorid–Trihydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette.

Orangefarbene runde Tabletten, die auf einer Seite mit dem „Bayer-Kreuz“ und auf der anderen Seite mit „20“ gekennzeichnet sind.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern. Erektile Dysfunktion ist die Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion des Penis zu erreichen oder aufrechtzuerhalten.

Damit Levitra wirken kann, ist eine sexuelle Stimulation erforderlich.

Für die Behandlung von Frauen ist Levitra nicht indiziert.

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

#### Anwendung bei erwachsenen Männern

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg, sie ist bei Bedarf ungefähr 25 bis 60 Minuten vor dem Geschlechtsverkehr einzunehmen. Entsprechend der Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis auf 20 mg erhöht oder auf 5 mg verringert werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 20 mg. Die Einnahme darf nicht häufiger als einmal täglich erfolgen. Levitra kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Der Wirkungseintritt kann bei gleichzeitiger Einnahme einer fettreichen Mahlzeit verzögert sein (siehe Abschnitt 5.2).

#### Anwendung bei älteren Männern

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch sollte bei ihnen eine Dosissteigerung bis zu einer Maximaldosis von 20 mg sorgfältig unter Berücksichtigung der individuellen Verträglichkeit abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Levitra ist nicht für die Anwendung bei Personen unter 18 Jahren angezeigt. Für Levitra gibt es keine Indikation für die Anwendung bei Kindern.

### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit leichter und mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A-B) beträgt 5 mg. Entsprechend der Verträglichkeit und Wirksamkeit kann die Dosis anschließend erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) beträgt 10 mg (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 5 mg. Entsprechend der Verträglichkeit und Wirksamkeit kann die Dosis auf 10 mg und dann auf 20 mg erhöht werden.

### Anwendung bei Patienten, die andere Arzneimittel anwenden

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP 3A4-Inhibitoren wie Erythromycin oder Clarithromycin sollte die Vardenafil-Dosis 5 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.5).

Zum Einnehmen.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil und Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie Amylnitrit) in jeder Form ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, ist Levitra kontraindiziert, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE5-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht (siehe Abschnitt 4.4).

Mittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion dürfen generell nicht von Männern angewendet werden, denen von sexuellen Aktivitäten abzuraten ist (z. B. Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie instabiler Angina pectoris oder schwerer Herzinsuffizienz [New York Heart Association III oder IV]).

Bei folgenden Untergruppen von Patienten wurde die Sicherheit von Vardenafil nicht untersucht, daher ist die Anwendung kontraindiziert, bis weitere Daten vorliegen:

- Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C),
- im Endstadium einer Nierenfunktionsstörung mit Dialysepflicht,
- Patienten mit Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg),
- mit kürzlich erlittenem Schlaganfall oder Herzinfarkt (innerhalb der letzten 6 Monate),
- mit instabiler Angina pectoris
- sowie mit bekannten erblich bedingten degenerativen Retinaerkrankungen wie Retinitis pigmentosa.

Bei Männern über 75 Jahre ist die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit den starken CYP3A4-Inhibitoren Itraconazol und Ketoconazol (orale Darreichungsform) kontraindiziert.

Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit HIV Protease-Inhibitoren wie zum Beispiel Ritonavir und Indinavir ist kontraindiziert, weil sie sehr starke CYP3A4-Inhibitoren sind (siehe Abschnitt 4.5).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bevor eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen wird, muss die Diagnose einer erektilen Dysfunktion mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung gestellt und zugrunde liegende Ursachen ermittelt werden.

Vor dem Beginn jeglicher Behandlung einer erektilen Dysfunktion müssen die behandelnden Ärzte den kardiovaskulären Status ihrer Patienten berücksichtigen, da mit sexueller Aktivität ein gewisses kardiales Risiko einhergeht (siehe Abschnitt 4.3). Vardenafil besitzt vasodilatatorische Eigenschaften, die zu leichten und vorübergehenden Blutdrucksenkungen führen (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit einer Obstruktion der linksventrikulären Ausstrombahn, zum Beispiel Aortenstenose und idiopathischer hypertrophischer Subaortenstenose, können empfindlich gegenüber gefäßerweiternden Substanzen einschließlich PDE5-Inhibitoren reagieren.

Die Behandlung einer erektilen Dysfunktion muss dann mit Vorsicht erfolgen, wenn anatomische Missbildungen des Penis (wie Angulation, Fibrose im Bereich der Corpora cavernosa oder die Peyronie-Krankheit) vorliegen, sowie bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (wie Sichelzellenanämie, Plasmozytom, Leukämie).

Es liegen keine Studien zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vardenafil in Kombination mit anderen Behandlungen einer erektilen Dysfunktion vor. Die Anwendung solcher Kombinationen wird daher nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von Alpha-Rezeptorenblockern und Vardenafil kann bei einigen Patienten zu einer unerwünscht starken Blutdrucksenkung führen, da beide Arzneimittel gefäßerweiternd wirken. Eine Begleitbehandlung mit Vardenafil sollte nur begonnen werden, wenn der Patient stabil auf die Alpha-Rezeptorenblocker Therapie eingestellt ist. Bei den Patienten, die stabil auf Alpha-Rezeptorenblocker Therapie eingestellt sind, sollte Vardenafil mit der niedrigsten empfohlenen Anfangsdosis von 5 mg begonnen werden. Vardenafil kann zu jeder Zeit mit Tamsulosin angewandt werden. Bei anderen Alpha-Rezeptorenblockern sollte ein zeitlicher Abstand der Gabe berücksichtigt werden, wenn Vardenafil als Begleitbehandlung verordnet wird (siehe Abschnitt 4.5). Bei den Patienten, die schon eine optimierte Dosis Vardenafil einnehmen, sollte die Alpha-Rezeptorenblocker Therapie mit der niedrigsten Dosis begonnen werden. Die schrittweise Erhöhung der Alpha-Rezeptorenblocker Dosis kann bei Patienten, die Vardenafil einnehmen, mit einer weiteren Blutdrucksenkung einhergehen.

Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie zum Beispiel Itraconazol und Ketoconazol (orale Darreichungsform) sollte vermieden werden, da bei Kombination dieser Arzneimittel sehr hohe Plasmakonzentrationen von Vardenafil erreicht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.3).

Bei gleichzeitiger Anwendung von moderaten CYP3A4-Inhibitoren wie Erythromycin und Clarithromycin kann eine Dosisanpassung von Vardenafil notwendig sein (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.2).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Grapefruitsaft ist ein Anstieg der Vardenafil-Plasmakonzentrationen zu erwarten. Daher muss diese Kombination vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Einmalgaben von 10 mg und 80 mg Vardenafil führten im Mittel zu Verlängerungen des QTc Intervalls um 8 msec resp. 10 msec. Einmalgaben von 10 mg Vardenafil, die gleichzeitig mit 400 mg Gatifloxacin, einem Präparat mit vergleichbarer Wirkung auf QT, eingenommen wurden, führten zu einer additiven Wirkung auf QTc von 4 msec im Vergleich zu den Wirkungen der einzelnen Präparate. Die klinische Relevanz dieser QT-Änderungen ist unbekannt (siehe Abschnitt 5.1).

Die klinische Relevanz dieses Befundes ist unbekannt und kann nicht für alle Patienten unter allen Bedingungen verallgemeinert werden, da dies von den individuellen Risikofaktoren sowie der Empfindlichkeit des einzelnen Patienten zu einem gegebenen Zeitpunkt abhängt. Arzneimittel, die das QTc Intervall verlängern können, einschließlich Vardenafil, sollten bei Patienten mit relevanten



Risikofaktoren, zum Beispiel Hypokaliämie; angeborener QT Verlängerung; gleichzeitiger Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Procainamid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) möglichst vermieden werden.

Sehstörungen und Fälle von nicht arteriitischer ischämischer Optikusneuropathie (NAION) sind in Zusammenhang mit der Einnahme von Levitra und anderen PDE5-Hemmern beobachtet worden. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie im Falle einer plötzlichen Sehstörung Levitra absetzen und sofort einen Arzt aufsuchen sollen (siehe Abschnitt 4.3).

Die Verträglichkeit der Maximaldosis von 20 mg kann bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) geringer sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

*In vitro* Studien an menschlichen Thrombozyten haben Hinweise darauf erbracht, dass Vardenafil keine eigenständigen antiaggregatorischen Eigenschaften zeigt, aber bei hohen Konzentrationen (oberhalb des therapeutischen Bereichs) die antiaggregatorische Wirkung des Stickstoffmonoxid-Donators Nitroprussid-Natrium verstärkt. Beim Menschen hat weder die alleinige Anwendung von Vardenafil noch die Kombination mit Acetylsalicylsäure einen Effekt auf die Blutungszeit (siehe Abschnitt 4.5). Es liegen keine Daten über die Unbedenklichkeit der Verabreichung von Vardenafil an Patienten mit Blutungsstörungen oder aktiven peptischen Ulzera vor. Daher sollte Vardenafil von diesen Patienten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Vardenafil

*In vitro* Studien:

Vardenafil wird hauptsächlich in der Leber durch das Cytochrom P450 (CYP) Isoenzym 3A4 mit geringer Beteiligung der CYP3A5- und CYP2C-Isoenzyme metabolisiert. Inhibitoren dieser Isoenzyme können daher die Vardenafil-Clearance vermindern.

*In vivo* Studien:

Die gleichzeitige Anwendung des HIV Protease-Hemmstoffs Indinavir (3-mal täglich 800 mg), eines starken CYP3A4-Inhibitors, mit Vardenafil (10 mg) bewirkte eine 16-fache Steigerung der Vardenafil-AUC und eine 7-fache Steigerung der Vardenafil- $C_{\max}$ . Nach 24 Stunden waren die Vardenafil-Plasmaspiegel wieder auf ungefähr 4 % der maximalen Vardenafil-Plasmaspiegel ( $C_{\max}$ ) gesunken.

Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir (2-mal täglich 600 mg) und Vardenafil 5 mg führte zu einem 13-fachen Anstieg der Vardenafil- $C_{\max}$  und einer 49-fachen Steigerung der Vardenafil-AUC<sub>0-24</sub>. Diese Wechselwirkung ist eine Folge der Blockierung der hepatischen Metabolisierung von Levitra durch Ritonavir, einen hochpotenten CYP3A4-Inhibitor, der gleichzeitig CYP2C9 hemmt. Ritonavir verlängert die Halbwertszeit von Levitra signifikant auf 25,7 Stunden (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (200 mg), einem starken CYP3A4-Inhibitor mit Vardenafil (5 mg) bewirkte eine 10-fache Steigerung der Vardenafil-AUC und eine 4-fache Steigerung der Vardenafil- $C_{\max}$  (siehe Abschnitt 4.4).

Obwohl spezifische Interaktionsstudien nicht durchgeführt wurden, ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung anderer starker CYP3A4-Inhibitoren (wie Itraconazol) Vardenafil-Plasmaspiegel in vergleichbarer Höhe bewirken wie unter Anwendung mit Ketoconazol. Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie zum Beispiel Itraconazol und Ketoconazol (orale Anwendung) sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Bei Männern über 75 Jahre ist die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit Itraconazol oder Ketoconazol kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin (3-mal täglich 500 mg), einem CYP3A4-Inhibitor, und Vardenafil (5 mg) bewirkte eine 4-fache Steigerung der Vardenafil-AUC und eine 3-fache Steigerung der Vardenafil- $C_{max}$ . Obwohl eine spezifische Interaktionsstudie nicht durchgeführt wurde, ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung mit Clarithromycin zu vergleichbaren Wirkungen auf Vardenafil-AUC und  $C_{max}$  führen würde. Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem moderaten CYP3A4-Inhibitor wie Erythromycin oder Clarithromycin kann eine Anpassung der Vardenafil-Dosis notwendig sein (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4). Cimetidin (2-mal täglich 400 mg), ein unspezifischer Cytochrom-P450-Inhibitor, zeigte bei gleichzeitiger Anwendung von Vardenafil (20 mg) bei gesunden Probanden keinen Effekt auf die Vardenafil-AUC und - $C_{max}$ .

Grapefruitsaft kann als schwacher Hemmstoff des CYP3A4-Stoffwechsels in der Darmwand eine geringe Steigerung des Vardenafil-Plasmaspiegels bewirken (siehe Abschnitt 4.4).

Die Pharmakokinetik von Vardenafil (20 mg) wurde durch die gleichzeitige Anwendung des  $H_2$ -Antagonisten Ranitidin (2-mal täglich 150 mg), Digoxin, Warfarin, Glibenclamid, Alkohol (mittlerer maximaler Blut-Alkohol-Spiegel von 73 mg/dl) oder die Einmalgabe von Antacida (Magnesiumhydroxid/Aluminiumhydroxid) nicht beeinflusst.

Obwohl spezifische Interaktionsstudien nicht für alle Arzneimittel durchgeführt wurden, erbrachte die Analyse pharmakokinetischer Daten keine Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter von Vardenafil bei gleichzeitiger Anwendung von folgenden Arzneimitteln: Acetylsalicylsäure, ACE-Hemmern, Betablockern, schwachen CYP3A4-Inhibitoren, Diuretika und Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes (Sulfonylharnstoff und Metformin).

#### Wirkungen von Vardenafil auf andere Arzneimittel

Es liegen keine Daten zu Wechselwirkungen von Vardenafil mit nicht-spezifischen Phosphodiesterasehemmern wie Theophyllin oder Dipyridamol vor.

#### *In vivo* Studien:

In einer Studie an 18 gesunden männlichen Probanden wurde keine Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes von sublingual gegebenem Nitroglycerin (0,4 mg) bei Einnahme von Vardenafil (10 mg) in unterschiedlichen Abständen (1-24 Stunden) vor der Anwendung von Nitroglycerin beobachtet. Vardenafil 20 mg verstärkte bei gesunden Probanden mittleren Alters die blutdrucksenkende Wirkung von sublingual gegebenem Nitroglycerin (0,4 mg), wenn dieses 1 Stunde und 4 Stunden nach Einnahme von Vardenafil angewandt wurde. Wenn Nitroglycerin 24 Stunden nach einer Einmaldosis von 20 mg Vardenafil verabreicht wurde, war kein Effekt auf den Blutdruck zu beobachten. Es liegen jedoch keine Informationen über eine mögliche Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes von Nitraten und Vardenafil bei Patienten vor, daher ist die gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicorandil ist ein Wirkstoff, der gleichzeitig als Kaliumkanalöffner und als Nitrat wirkt. Auf Grund der Nitratkomponente besteht die Möglichkeit einer schwerwiegenden Wechselwirkung mit Vardenafil.

Da Alpha-Rezeptorenblocker Monotherapie zu einer ausgeprägten Blutdrucksenkung, speziell zu orthostatischer Hypotonie und Synkope, führen kann, wurden Interaktionsstudien mit Vardenafil durchgeführt. In zwei Interaktionsstudien mit gesunden Probanden, bei denen normale Blutdruckwerte vorlagen, wurde nach forcierter Titration auf hohe Dosen des Alpha-Rezeptorenblockers Tamsulosin oder Terazosin bei gleichzeitiger Verabreichung mit Vardenafil von einer signifikanten Anzahl der Probanden über Hypotonie (in einigen Fällen über eine symptomatische Hypotonie) berichtet. Bei mit Terazosin behandelten Probanden wurde eine Hypotonie häufiger bei gleichzeitiger Gabe von Vardenafil und Terazosin beobachtet, als wenn ein Zeitintervall von 6 Stunden zwischen der Gabe lag.

Auf Basis der Ergebnisse von mit Vardenafil durchgeführten Interaktionsstudien bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) und stabiler Tamsulosin- oder Terazosin-Therapie ergibt sich:

- Wenn Vardenafil in einer Dosierung von 5, 10 oder 20 mg im Rahmen einer stabilen Tamsulosin Therapie angewandt wurde, trat keine symptomatische Blutdrucksenkung auf, obwohl 3/21 mit Tamsulosin behandelten Patienten vorübergehend einen systolischen Blutdruck (im Stehen) von kleiner als 85 mmHg aufwiesen.
- Wenn Vardenafil 5 mg gleichzeitig mit Terazosin 5 oder 10 mg gegeben wurde, kam es bei einem von 21 Patienten zu einer symptomatischen orthostatischen Hypotonie. Es wurde keine Hypotonie beobachtet, wenn die Gabe von Vardenafil 5 mg und Terazosin in einem zeitlichen Abstand von 6 Stunden erfolgte.

Deshalb sollte eine Begleitbehandlung nur begonnen werden, wenn der Patient stabil auf die Alpha-Rezeptorenblocker Therapie eingestellt ist. Bei den Patienten, die stabil auf Alpha-Rezeptorenblocker Therapie eingestellt sind, sollte Vardenafil mit der niedrigsten empfohlenen Anfangsdosis von 5 mg begonnen werden. Levitra kann zu jeder Zeit mit Tamsulosin angewandt werden. Bei anderen Alpha-Rezeptorenblockern sollte ein zeitlicher Abstand der Gabe berücksichtigt werden, wenn Vardenafil als Begleitbehandlung verordnet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Vardenafil (20 mg) mit Warfarin (25 mg), das durch CYP2C9 verstoffwechselt wird, oder Digoxin (0,375 mg) konnten keine signifikanten Wechselwirkungen gezeigt werden. Die relative Bioverfügbarkeit von Glibenclamid (3,5 mg) wurde durch die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil (20 mg) nicht beeinflusst. In einer gezielten Studie erhielten Hypertoniker Vardenafil (20 mg) zusammen mit verzögert freisetzendem Nifedipin (30 mg oder 60 mg). Es zeigte sich eine zusätzliche Senkung des Blutdruckes in Rückenlage um systolisch 6 mmHg und diastolisch um 5 mmHg, begleitet von einem Herzfrequenzanstieg um 4 Schläge/min.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Vardenafil (20 mg) und Alkohol (mittlerer maximaler Blut-Alkohol-Spiegel von 73 mg/dl) wurden die Wirkung von Alkohol auf Blutdruck und Herzfrequenz nicht verstärkt und die pharmakokinetischen Eigenschaften von Vardenafil nicht verändert.

Die durch Acetylsalicylsäure (2-mal täglich 81 mg) bewirkte Verlängerung der Blutungszeit wurde durch Vardenafil (10 mg) nicht gesteigert.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Für die Behandlung von Frauen ist Levitra nicht indiziert. Es gibt keine Studien mit Vardenafil bei Schwangeren.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Da in klinischen Studien mit Vardenafil über Schwindel und Sehstörungen berichtet wurde, müssen die Patienten darauf achten, wie sie auf die Einnahme von Levitra reagieren, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

In klinischen Studien erhielten mehr als 9500 Patienten Levitra. Die Nebenwirkungen waren überwiegend vorübergehender und leichter bis mäßiger Natur. Die häufigsten, bei  $\geq 10\%$  der Patienten aufgetretenen Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen und Flush.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Folgende Nebenwirkungen wurden beobachtet:

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Sehr häufig (≥ 1/10)</b>	<b>Häufig (≥ 1/100 und &lt; 1/10)</b>	<b>Gelegentlich (≥ 1/1.000 und &lt; 1/100)*</b>	<b>Selten (≥ 1/10.000 und &lt; 1/1.000)*</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Erkrankungen des Immunsystems				Hypersensibilität	
Psychiatrische Erkrankungen				Angstgefühle	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf- schmerzen	Schwindel	Somnolenz	Synkope cerebrale Krämpfe transiente globale Amnesie	
Augenerkran- kungen einschließlich diesbezüglicher Untersuchungs- parameter			gesteigerte Tränenbildung visuelle Störungen (inkl. abnormal helles Sehen) Farbsehen Konjunktivitis Unscharfes Sehen	Anstieg des Augeninnen- drucks	nicht-arteri- itische anteriore ischämische Optikusneuro- pathie Störungen des Visus
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					plötzliche Schwerhörig- keit oder Taubheit**
Herz- erkrankungen einschließlich diesbezüglicher Untersuchungs- parameter			Tachykardie Palpitationen	Angina pectoris Myokard- ischämie	Myokardinfarkt
Gefässerkran- kungen einschließlich diesbezüglicher Untersuchungs- parameter	Flush		Hypertonie Hypotonie Orthostatische Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Verstopfte Nase	Dyspnoe Epistaxis	Kehlkopfödem	
Erkrankungen des Gastroin- testinaltraktes einschließlich diesbezüglicher Untersuchungs- parameter		Dyspepsie Übelkeit	anormale Leber- funktionswerte GGTP- Erhöhung		

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 und < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 und < 1/100)*	Selten (≥ 1/10.000 und < 1/1.000)*	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes			Photo- sensibilität Gesichtsödem Exanthem		
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen einschließlich diesbezüglicher Untersuchungs- parameter			Anstieg der Kreatin- phosphokinase im Blut Muskel- schmerzen Rücken- schmerzen	Muskelsteifigkeit	
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse				Priapismus verstärkte Erektionen (anhaltende oder schmerzhafte Erektionen)	

\*Von Nebenwirkungen, die für < 1 % der Patienten berichtet wurden, wurden nur solche aufgeführt, die aufgrund ihres möglichen Zusammenhangs mit schwerwiegenden Krankheitszuständen oder aufgrund anderer klinischer Relevanz besonderer Beachtung bedürfen.

\*\*Über plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit wurde von einer kleinen Anzahl Patienten aus Post-Marketing oder klinischen Studien berichtet, die einen PDE5-Hemmer, einschließlich Vardenafil, eingenommen haben.

Mit der 20 mg Dosierung traten bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) häufiger Kopfschmerzen (16,2 % im Vergleich zu 11,8 %) und Schwindel (3,7 % im Vergleich zu 0,7 %) auf als bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre).

Post-Marketing-Berichte über ein anderes Arzneimittel dieser Wirkstoffklasse: Gefäßerkrankungen: Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Hirnblutung, plötzlicher Herztod, transitorische ischämische Attacke, instabile Angina pectoris und ventrikuläre Arrhythmie wurden nach der Markteinführung im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch eines anderen Arzneimittels dieser Wirkstoffklasse berichtet.

#### 4.9 Überdosierung

In Studien an gesunden Probanden wurden Einmaldosen bis zu einschließlich 80 mg pro Tag ohne schwerwiegende Nebenwirkungen vertragen.

Bei Einnahme von Vardenafil in höherer Dosis und häufiger als empfohlen (2-mal täglich 40 mg) wurden starke Rückenschmerzen berichtet. Dies war nicht verbunden mit toxischen Wirkungen auf Muskeln und Nervensystem.

In Fällen einer Überdosierung sollten je nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen eingeleitet werden. Da Vardenafil in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist und nicht

wesentlich renal eliminiert wird, ist durch eine Dialyse keine Beschleunigung der Clearance zu erwarten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, ATC-Code: G04BE09.

Vardenafil ist eine orale Behandlung zur Verbesserung der erektilen Funktion bei Männern mit erektiler Dysfunktion. Liegt eine sexuelle Stimulation vor, wird die gestörte Erektionsfähigkeit durch eine Steigerung des Bluteinstroms in den Penis wiederhergestellt.

Die Erektion des Penis basiert auf einem haemodynamischen Prozess. Während der sexuellen Stimulation erfolgt die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO), das das Enzym Guanylatcyclase aktiviert, was zu erhöhten Spiegel an zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) im Corpus cavernosum führt. Daraus resultiert eine Relaxation der glatten Muskulatur, wodurch ein gesteigerter Bluteinstrom in den Penis ermöglicht wird. Der cGMP-Spiegel wird über die Syntheserate durch Guanylatcyclase und über die Abbaurrate durch cGMP-hydrolysierende Phosphodiesterasen (PDEs) geregelt.

Vardenafil ist ein starker und selektiver Hemmstoff der cGMP-spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5), der wichtigsten PDE im menschlichen Corpus cavernosum. Vardenafil verstärkt den Effekt des endogenen Stickstoffmonoxids im Corpus cavernosum beträchtlich, indem es PDE5 hemmt. Wenn als Reaktion auf sexuelle Stimulation Stickstoffmonoxid freigesetzt wird, bewirkt die PDE5-Hemmung durch Vardenafil erhöhte cGMP-Spiegel im Corpus cavernosum. Daher ist eine sexuelle Stimulation nötig, damit Vardenafil den beabsichtigten günstigen therapeutischen Effekt entwickeln kann.

*In vitro* Studien zeigten, dass Vardenafil stärker auf PDE5 wirkt als auf andere bekannte Phosphodiesterasen (> 15-fach gegenüber PDE6, > 130-fach gegenüber PDE1, > 300-fach gegenüber PDE11 und > 1.000-fach gegenüber PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 und PDE10).

Eine Untersuchung mittels Penis-Plethysmographie (RigiScan) zeigte, dass bereits 15 Minuten nach Einnahme von 20 mg Vardenafil bei einigen Patienten für einen Geschlechtsverkehr ausreichende Erektionen (60 %ige Rigidität an der Penismwurzel, gemessen mit RigiScan) erreicht wurden. Im Allgemeinen trat eine signifikante Wirkung von Vardenafil im Vergleich zu Placebo innerhalb von 25 Minuten nach Einnahme ein.

Vardenafil bewirkt eine leichte und vorübergehende Blutdrucksenkung, die in der Mehrzahl der Fälle keine klinischen relevanten Wirkungen zur Folge hat. Im Vergleich zu Placebo betrug die mittlere maximale systolische Blutdrucksenkung in Rückenlage nach Gabe von 20 mg Vardenafil 6,9 mmHg und nach Gabe von 40 mg Vardenafil 4,3 mmHg. Diese Effekte spiegeln die vasodilatatorischen Wirkungen von PDE5-Inhibitoren wider und werden wahrscheinlich durch erhöhte cGMP-Spiegel in den glatten Gefäßmuskulaturzellen verursacht. Orale Einmal- sowie Mehrfachgaben von bis zu 40 mg Vardenafil führten bei männlichen Probanden nicht zu klinisch relevanten EKG-Veränderungen.

In einer doppelblinden, randomisierten Crossover-Studie mit 59 gesunden Männern wurde die Wirkung einer Einmalgabe von Vardenafil (10 mg und 80 mg), Sildenafil (50 mg und 400 mg) und Placebo auf das QT Intervall untersucht. Moxifloxacin (400 mg) wurde als aktive Kontrolle eingesetzt. Die Wirkung auf das QT Intervall wurde 1 Stunde nach der Einnahme bestimmt (mittlere  $t_{max}$  für Vardenafil). Primäres Ziel dieser Studie war es, einen Effekt einer Einzelgabe von 80 mg Vardenafil auf das QT Intervall von mehr als 10 msec im Vergleich zu Placebo auszuschließen (d. h. das Fehlen eines Effektes zu zeigen); bestimmt wurde die Änderung des mit der Fridericia-Korrekturformel ( $QTcF = QT/RR^{1/3}$ ) ermittelten Wertes 1 Stunde nach Einnahme im Vergleich zum Ausgangswert. Die Ergebnisse zeigten 1 Stunde nach Einnahme von 10 mg bzw. 80 mg Vardenafil im Vergleich zu Placebo eine QTc-Verlängerung (Fridericia) um 8 msec (90 % KI: 6-9) bzw. 10 msec (90 % KI: 8-11) und eine QTci-Verlängerung um 4 msec (90 % KI: 3-6) bzw. 6 msec (90 % KI: 4-7). Zum Zeitpunkt  $t_{max}$  lag ausschließlich der mittlere QTcF-Wert nach Gabe von 80 mg Vardenafil außerhalb der in der Studie definierten Grenzen (im Mittel 10 msec, 90 % KI: 8-11). Nach Anwendung der individuellen Korrekturformel lag kein Wert außerhalb der Grenzen.

In einer separaten, nach Markteinführung durchgeführten Studie an 44 gesunden Personen, wurden Einmalgaben von 10 mg Vardenafil oder 50 mg Sildenafil zusammen mit 400 mg Gatifloxacin, einem Präparat mit vergleichbarer Wirkung auf die QT-Zeit, eingenommen. Beide Präparate, Vardenafil und Sildenafil, zeigten einen Anstieg des Fridericia-Effekts auf QTc von 4 msec (Vardenafil) und 5 msec (Sildenafil) im Vergleich zu den Wirkungen dieser Präparate alleine. Die klinische Relevanz dieser Änderungen der QT-Zeit ist unbekannt.

#### Weitere Informationen über klinische Studien

Vardenafil wurde in klinischen Studien mehr als 3750 Männern mit erektiler Dysfunktion (ED) im Alter von 18-89 Jahren, von denen viele multiple Begleiterkrankungen aufwiesen, verabreicht. Mehr als 1630 Patienten wurden 6 Monate oder länger mit Levitra behandelt. Von diesen wurden mehr als 730 ein Jahr oder länger therapiert.

Die folgenden Patientengruppen waren vertreten: Ältere (22 %), Patienten mit Bluthochdruck (35 %), mit Diabetes mellitus (29 %), mit koronarer Herzkrankheit und anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (7 %), mit chronischen Lungenerkrankungen (5 %), mit Hyperlipidämie (22 %), mit Depressionen (5 %) und mit radikaler Prostatektomie (9 %). Die folgenden Gruppen waren unterrepräsentiert: Ältere über 75 Jahre (2,4 %) und Patienten mit bestimmten Herz-Kreislauf-Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.3). Es wurden keine Studien durchgeführt an Patienten mit ZNS-Erkrankungen (ausgenommen Rückenmarkverletzungen), an Patienten mit stark eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion, an Patienten nach Beckenoperation (ausgenommen nervenerhaltender Prostatektomie) oder Beckentrauma oder nach Bestrahlungstherapie, an Patienten mit einem verminderten sexuellem Bedürfnis oder an Patienten mit anatomischen Missbildungen des Penis.

In allen relevanten Studien führte die Behandlung mit Vardenafil im Vergleich zur Behandlung mit Placebo zu einer Verbesserung der erektilen Funktion. Bei der kleinen Anzahl von Patienten, die bis zu vier bis fünf Stunden nach der Einnahme versuchten, den Geschlechtsverkehr zu vollziehen, war die Erfolgsrate für die Penetration und das Aufrechterhalten der Erektion im Vergleich zu Placebo durchweg größer.

In Studien mit festgelegter Dosierung und einer Dauer von 3 Monaten in einer breiten Population von Männern mit erektiler Dysfunktion berichteten 68 % der mit 5 mg behandelten Männer, 76 % der mit 10 mg behandelten Männer und 80 % der mit 20 mg behandelten Männer über eine erfolgreiche Penetration (SEP 2) verglichen mit 49 % unter Placebogabe. In dieser breiten Population wurde die Fähigkeit zum Aufrechterhalten der Erektion (SEP 3) mit 53 % (5 mg), 63 % (10 mg) und 65 % (20 mg) im Vergleich zu 29 % unter Placebo angegeben.

Anhand gepoolter Daten der größeren Wirksamkeitsstudien war der Anteil an Patienten, die nach Anwendung von Vardenafil über eine erfolgreiche Penetration berichteten, wie folgt: Männer mit psychogener erektiler Dysfunktion (77-87 %), mit gemischter Ätiologie der erektilen Dysfunktion (69-83 %), mit organisch bedingter erektiler Dysfunktion (64-75 %), Ältere (52-75 %), Männer mit koronarer Herzkrankheit (70-73 %), mit Hyperlipidämie (62-73 %), mit chronischen

Lungenerkrankungen (74-78 %), mit Depressionen (59-69 %) und Patienten, die gleichzeitig mit Antihypertensiva behandelt wurden (62-73 %).

In einer klinischen Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus verbesserte Vardenafil bei einer Dosierung von 10 mg und 20 mg die erektile Funktion, die Fähigkeit zu einer für die Vollendung des Geschlechtsaktes ausreichend lang anhaltenden Erektion sowie die Penis-Rigidität im Vergleich zu Placebo signifikant. Die Ansprechrate für die Fähigkeit, eine Erektion zu erlangen und aufrechtzuerhalten, betrug bei Patienten nach dreimonatiger Behandlungsdauer für die 10 mg Vardenafil-Dosis 61 % bzw. 49 % und für die 20 mg Vardenafil-Dosis 64 % bzw. 54 %, verglichen mit 36 % bzw. 23 % unter Placebo.

In einer klinischen Studie mit Patienten nach einer Prostatektomie verbesserte Vardenafil bei einer Dosierung von 10 mg und 20 mg die erektile Funktion, die Fähigkeit zu einer für die Vollendung des Geschlechtsaktes ausreichend lang anhaltenden Erektion sowie die Penis-Rigidität im Vergleich zu Placebo signifikant. Die Ansprechrate für die Fähigkeit, eine Erektion zu erlangen und aufrechtzuerhalten, betrug bei Patienten nach dreimonatiger Behandlungsdauer für die 10 mg Vardenafil-Dosis 47 % bzw. 37 % und für die 20 mg Vardenafil-Dosis 48 % bzw. 34 %, verglichen mit 22 % bzw. 10 % unter Placebo.

In einer klinischen Studie mit flexibler Dosierung bei Patienten mit Rückenmarkverletzungen verbesserte Vardenafil die erektile Funktion, die Fähigkeit zu einer für die Vollendung des Geschlechtsaktes ausreichend lang anhaltenden Erektion sowie die Penis-Rigidität im Vergleich zu Placebo signifikant. Die Zahl der Patienten, die eine normale erektile Funktion (IIEF-Domain-Score > 26) wieder erlangten, betrug 53 % nach Vardenafil-Behandlung, verglichen mit 9 % unter Placebo. Die Ansprechrate für die Fähigkeit, eine Erektion zu erlangen und aufrechtzuerhalten, betrug bei Patienten nach dreimonatiger Behandlungsdauer 76 % bzw. 59 % unter Vardenafil, verglichen mit 41 % bzw. 22 % unter Placebo; diese Ergebnisse waren klinisch und statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vardenafil wurde in Langzeitstudien bestätigt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Vardenafil wird schnell resorbiert – bei einigen Männern wurden bereits 15 Minuten nach Einnahme maximale Plasmaspiegel beobachtet. In 90 % der Fälle werden jedoch nach oraler Gabe im nüchternen Zustand maximale Plasmaspiegel innerhalb von 30 bis 120 Minuten (Mittel: 60 Minuten) erreicht. Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt 15 %. Nach oraler Einnahme von Vardenafil nehmen AUC und  $C_{\max}$  fast dosisproportional über den empfohlenen Dosisbereich (5 bis 20 mg) zu.

Bei Einnahme von Vardenafil zusammen mit einer sehr fettreichen Mahlzeit (Fettgehalt: 57 %) ist die Resorptionsgeschwindigkeit reduziert, die  $t_{\max}$  verlängert sich im Mittel um 1 Stunde und  $C_{\max}$  ist im Mittel um 20 % verringert. Die Vardenafil-AUC wird nicht beeinflusst. Im Vergleich zur Nüchtereinnahme bleiben bei Einnahme von Vardenafil nach einer Mahlzeit mit 30 % Fettgehalt Resorptionsrate und Resorptionsausmaß von Vardenafil ( $t_{\max}$ ,  $C_{\max}$  und AUC) unverändert.

### Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Vardenafil im Steady State beträgt 208 l, was auf eine Verteilung in die Gewebe hinweist. Vardenafil und sein wichtigster im Blutkreislauf zirkulierender Metabolit (M1) sind beide stark an Plasmaproteine gebunden (zu rund 95 % für Vardenafil oder M1). Die Proteinbindung ist sowohl für Vardenafil als auch für M1 unabhängig von der Gesamtkonzentration des Arzneimittels.

Bei gesunden Probanden wurden 90 Minuten nach Anwendung von Vardenafil weniger als 0,00012 % der verabreichten Menge im Sperma gefunden.



## Metabolisierung

Vardenafil wird überwiegend in der Leber durch das Cytochrom P450 (CYP) Isoenzym 3A4 sowie anteilig durch die CYP3A5- und CYP2C-Isoenzyme metabolisiert.

Der beim Menschen wichtigste zirkulierende Metabolit (M1) resultiert aus Deethylierung von Vardenafil und unterliegt einer weiteren Metabolisierung mit einer Plasmahalbwertszeit von etwa 4 Stunden. Anteile von M1 finden sich als Glukuronid im Blutkreislauf. Das Profil der Phosphodiesterase-Selektivität des Metaboliten M1 ist ähnlich dem von Vardenafil und weist *in vitro* eine Hemmwirkung für PDE5 auf, die rund 28 % derjenigen von Vardenafil beträgt und zu etwa 7 % zur Wirksamkeit beiträgt.

## Elimination

Die Gesamtkörperclearance von Vardenafil beträgt 56 l/h mit einer daraus resultierenden terminalen Halbwertszeit von etwa 4 bis 5 Stunden. Nach oraler Anwendung wird Vardenafil nach Metabolisierung überwiegend über die Fäzes (rund 91-95 % der verabreichten Dosis) und in geringerem Maß renal (rund 2-6 % der verabreichten Dosis) ausgeschieden.

## Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

### Ältere Patienten

Gesunde ältere Probanden (65 Jahre oder älter) zeigten im Vergleich zu jüngeren Probanden (18-45 Jahre) eine herabgesetzte hepatische Vardenafil-Clearance. Ältere Männer zeigten durchschnittlich eine um 52 % höhere AUC und eine um 34 % höhere  $C_{max}$  als jüngere Männer (siehe Abschnitt 4.2).

### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Probanden mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-80 ml/min) war die Pharmakokinetik von Vardenafil vergleichbar mit der Kontrollgruppe aus Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) waren verglichen mit Probanden mit normaler Nierenfunktion die mittlere AUC um 21 % erhöht und die mittlere  $C_{max}$  um 23 % erniedrigt. Zwischen Kreatinin-Clearance und Vardenafil-Exposition (AUC und  $C_{max}$ ) wurde keine statistisch signifikante Korrelation beobachtet (siehe Abschnitt 4.2). Die Pharmakokinetik von Vardenafil bei dialysepflichtigen Patienten wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

### Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A und B) war die Clearance von Vardenafil proportional zum Grad der Leberfunktionsstörung herabgesetzt. Im Vergleich mit gesunden Probanden waren bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) die mittlere AUC und  $C_{max}$  um 17 % bzw. 22 % erhöht. Bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh B) waren im Vergleich mit gesunden Probanden mittlere AUC und  $C_{max}$  um 160 % bzw. 133 % erhöht (siehe Abschnitt 4.2). Die Pharmakokinetik von Vardenafil bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Crospovidon,  
Magnesiumstearat,  
Mikrokristalline Cellulose,  
Hochdisperses Siliciumdioxid.

#### Filmüberzug:

Macrogol 400,  
Hypromellose,  
Titandioxid (E171),  
Eisenoxidhydrat (E172),  
Eisen(III)-oxid (E172).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PP/Aluminiumfolie–Blister in Packungen zu 2, 4, 8 und 12 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Bayer AG,  
D-51368 Leverkusen,  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/248/009-012

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. März 2003

Datum der Verlängerung der Zulassung: 06. März 2008

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Bayer HealthCare AG  
D-51368 Leverkusen  
Deutschland

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Levitra 5 mg Filmtabletten  
Vardenafil

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 5 mg Vardenafil (als Hydrochlorid-Trihydrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

2 Filmtabletten  
4 Filmtabletten  
8 Filmtabletten  
12 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND  
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {00/0000}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**



**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Bayer AG,  
D-51368 Leverkusen,  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Levitra 5 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Levitra 5 mg Filmtabletten  
Vardenafil

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Bayer AG

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis {00/0000}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Levitra 10 mg Filmtabletten  
Vardenafil

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 10 mg Vardenafil (als Hydrochlorid-Trihydrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

2 Filmtabletten  
4 Filmtabletten  
8 Filmtabletten  
12 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND  
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {00/0000}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Bayer AG,  
D-51368 Leverkusen,  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Levitra 10 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Levitra 10 mg Filmtabletten  
Vardenafil

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Bayer AG

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis {00/0000}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Levitra 20 mg Filmtabletten  
Vardenafil

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 20 mg Vardenafil (als Hydrochlorid-Trihydrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

2 Filmtabletten  
4 Filmtabletten  
8 Filmtabletten  
12 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND  
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {00/0000}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Bayer AG,  
D-51368 Leverkusen,  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Levitra 20 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Levitra 20 mg Filmtabletten  
Vardenafil

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Bayer AG

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis {00/0000}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**



## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### Levitra 5 mg Filmtabletten Vardenafil

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Levitra und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Levitra beachten?
3. Wie ist Levitra einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Levitra aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST LEVITRA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Levitra gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die zur Behandlung von Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten (erektile Dysfunktion), eingesetzt werden.

#### **Information zu Erektionsstörungen**

Mindestens einer von zehn Männern hat gelegentlich Probleme, eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten. Als Gründe können körperliche und/oder psychische Ursachen vorliegen. Unabhängig von der Ursache kommt es aufgrund von Änderungen in Muskeln und Blutgefäßen dazu, dass nicht genügend Blut im Penis ist, um einen ausreichend harten Penis zu bekommen oder beizubehalten.

#### **Wie Levitra wirkt**

Levitra wirkt nur bei sexueller Stimulation. Es hemmt die körpereigene Substanz, die Erektionen abklingen lässt. Levitra ermöglicht eine Erektion, die ausreichend lange anhält, um die sexuelle Aktivität zufriedenstellend durchzuführen.

## 2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON LEVITRA BEACHTEN?

### **Levitra darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie überempfindlich (*allergisch*) gegen Vardenafil oder einen der sonstigen Bestandteile von Levitra sind (siehe die sonstigen Bestandteile in Abschnitt 6). Eine allergische Reaktion kann sich als Hautausschlag, Jucken, Gesichts- oder Lippenschwellung und Kurzatmigkeit bemerkbar machen.
- wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die Nitrate enthalten, wie Glyceroltrinitrat gegen Herzschmerzen oder Stickstoffmonoxid-Donatoren wie Amylnitrit. Die Einnahme dieser Arzneimittel mit Levitra könnte Ihren Blutdruck schwerwiegend beeinflussen.
- wenn Sie Ritonavir oder Indinavir einnehmen (Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen).
- wenn Sie über 75 Jahre alt sind und Ketoconazol oder Itraconazol einnehmen (Wirkstoffe zur Behandlung von Pilzkrankungen).
- wenn Sie eine schwere Herz- oder Lebererkrankung haben.
- wenn Sie dialysepflichtig sind.
- wenn Sie vor kurzem einen Schlaganfall oder einen Herzinfarkt hatten.
- wenn Sie einen niedrigen Blutdruck haben oder bereits einmal hatten.
- wenn in Ihrer Familie bestimmte erbliche Augenerkrankungen auftreten (wie *Retinitis pigmentosa*).
- wenn Sie einen Sehverlust aufgrund einer Schädigung des Sehnerven durch eine ungenügende Blutversorgung, bekannt als nicht arteriitische ischämische Optikusneuropathie (NAION), haben oder bereits einmal hatten.

### **Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Levitra ist erforderlich,**

- wenn Sie unter Herzbeschwerden leiden. Sexuelle Aktivität kann gefährlich für Sie sein.
- wenn Sie unter unregelmäßigem Herzschlag (Herzrhythmusstörungen) leiden oder eine angeborene Herzerkrankung haben, die Ihr Elektrokardiogramm (EKG) beeinflusst.
- wenn Sie eine Erkrankung oder Deformation Ihres Penis haben. Dazu gehören Angulation (Winkelbildung des Penis), Peyronie-Krankheit (Verhärtung der Schwellkörper des Penis) und Fibrose im Bereich der Corpora cavernosa (Vermehrung des Bindegewebes im Bereich des Schwellkörpers des Penis).
- wenn Sie an einer Erkrankung leiden, die zu schmerzhafter Dauererektion des Penis ohne sexuelle Erregung (Priapismus) führen kann. Dazu gehören Sichelzellenanämie (Veränderung der roten Blutkörperchen), Multiples Myelom (Knochenmarkkrebs) und Leukämie (Blutkrebs).
- wenn Sie ein Magengeschwür haben.
- wenn Sie eine Störung der Blutgerinnung haben wie z. B. Bluterkrankheit (Hämophilie).
- wenn Sie andere Mittel zur Behandlung der Erektionsstörungen anwenden.
- wenn Sie eine plötzliche Abnahme oder einen Verlust der Sehkraft bemerken, brechen Sie die Behandlung mit Levitra ab und benachrichtigen Sie sofort einen Arzt.

*Levitra ist für Männer ab 18 Jahren geeignet.*

Levitra ist nicht zur Behandlung von Frauen, Kindern und männlichen Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

### **Bei der Anwendung von anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden bzw. vor kurzem angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Levitra ist im Allgemeinen mit den meisten Arzneimitteln gut kombinierbar. Einige können jedoch zu Problemen führen, besonders:

- Nitrate (Arzneimittel zur Behandlung von Herzschmerzen (Angina pectoris)) oder Stickstoffmonoxid-Donatoren wie z. B. Amylnitrit. Die Einnahme dieser Arzneimittel mit Levitra könnte Ihren Blutdruck schwerwiegend beeinflussen. *Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt ohne vorher Levitra eingenommen zu haben.*
- Wirkstoffe zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen wie z. B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron oder Sotalol,
- Ritonavir oder Indinavir (Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen). *Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt ohne vorher Levitra eingenommen zu haben.*
- Ketoconazol oder Itraconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen),
- Erythromycin oder Clarithromycin (Makrolid-Antibiotika),
- alpha-Blocker [Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck und gutartiger Prostatavergrößerung (wie gutartige Prostatahyperplasie)].

#### **Bei Einnahme von Levitra zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

- Levitra kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden - aber vorzugsweise nicht nach einer schwerverdaulichen oder sehr fettreichen Mahlzeit, da hierbei die Wirkung verzögert werden kann.
- Trinken Sie keinen Grapefruitsaft wenn Sie Levitra einnehmen. Dieser kann die übliche Wirkung des Arzneimittels beeinflussen.
- Der Genuss von Alkohol kann die Erektionsstörungen verschlimmern.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Levitra ist nicht für die Anwendung bei Frauen bestimmt.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Levitra kann bei manchen Patienten Schwindel verursachen oder das Sehvermögen beeinflussen. Wenn Sie auf die Einnahme von Levitra mit Schwindel reagieren oder Ihr Sehvermögen beeinträchtigt ist, dürfen Sie nicht Auto fahren und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

### **3. WIE IST LEVITRA EINZUNEHMEN?**

Nehmen Sie Levitra immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis 10 mg.

Sie sollten eine Tablette Levitra ungefähr 25 bis 60 Minuten vor dem Geschlechtsverkehr einnehmen. Nach Einnahme von Levitra können Sie bei sexueller Stimulation innerhalb eines Zeitraums von 25 Minuten bis zu 4-5 Stunden eine Erektion bekommen.

- Schlucken Sie die Tablette unzerkaut mit einem Glas Wasser.

Nehmen Sie Levitra nicht häufiger als einmal am Tag ein.

Wenn Levitra bei Ihnen zu stark oder zu schwach wirkt, informieren Sie Ihren Arzt. Er wird Ihnen eine entsprechend angepasste Dosis empfehlen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Levitra eingenommen haben, als Sie sollten**

Nach Einnahme von zu großen Mengen Levitra können mehr Nebenwirkungen auftreten oder Sie können schwere Rückenschmerzen bekommen. Wenn Sie eine größere Menge von Levitra eingenommen haben, als Sie sollten, benachrichtigen Sie Ihren Arzt.

#### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Levitra Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Patienten auftreten müssen. Diese sind zumeist leichter bis mäßiger Art. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Nebenwirkung auftritt, wird mit den folgenden Kategorien beschrieben:

**Sehr häufig** (bei mehr als einem Anwender von 10)

- Kopfschmerzen,
- Gesichtsrötung (Flush).

**Häufig** (bei einem bis 10 Anwendern von 100)

- Verdauungsstörungen,
- Übelkeit,
- Schwindel,
- verstopfte oder „laufende“ Nase.

**Gelegentlich** (bei einem bis 10 Anwendern von 1000)

- Empfindlichkeit der Haut gegen Sonnenlicht,
- erhöhter oder erniedrigter Blutdruck,
- Rücken- oder Muskelschmerzen,
- Sehstörungen,
- gerötete oder feuchte Augen,
- Hautausschlag,
- Schläfrigkeit,
- Einfluss auf die Ergebnisse von Blutuntersuchungen zur Überprüfung der Leberfunktion,
- Anstieg eines Muskelenzyms im Blut (Kreatinphosphokinase),
- Atemnot,
- schneller Herzschlag oder Herzklopfen,
- Nasenbluten,
- Gesichtsschwellung.

**Selten** (bei einem bis 10 Anwendern von 10000)

- Ohnmacht,
- Muskelsteifigkeit,
- erhöhter Augeninnendruck (Glaukom),
- anhaltende oder schmerzhafte Erektionen,
- allergische Reaktionen,
- Auswirkungen auf das Herz (wie Angina pectoris),
- Angstgefühle,
- Schwellung im Inneren des Rachens,
- vorübergehender Gedächtnisverlust (wie z. B. transiente globale Amnesie),
- Krampfanfälle.

Patienten erlitten eine teilweise, plötzliche, vorübergehende oder dauernde Abnahme des Sehvermögens oder einen Verlust des Sehvermögens in einem oder beiden Augen.

Es wurde über plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit berichtet.

## 5. WIE IST LEVITRA AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was Levitra enthält

- Der Wirkstoff ist: Vardenafil. Eine Tablette enthält 5 mg Vardenafil (als Hydrochlorid-Trihydrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
Tablettenkern: Crospovidon, Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid.  
Filmüberzug: Macrogol 400, Hypromellose, Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat (E172), Eisen(III)-oxid (E172).

### Wie Levitra aussieht und Inhalt der Packung

Levitra 5 mg Filmtabletten sind orangefarbene Tabletten, die mit dem „Bayer-Kreuz“ auf einer Seite und mit der Tablettenstärke (5) auf der anderen Seite gekennzeichnet sind. Jede Packung enthält 2, 4, 8 oder 12 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen angeboten.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Deutschland.

Hersteller: Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Deutschland.

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### 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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30 210 618 75 00

**España**

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

**France**

Bayer Santé  
Tél: +33-3 - 20 20 80 80

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 299 93 13

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 70 00

**Italia**

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

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 74 77 47

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: +371-67312687

**Lietuva**

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

**Norge**

Bayer AS  
Tlf:+47 24 11 18 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### Levitra 10 mg Filmtabletten Vardenafil

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Levitra und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Levitra beachten?
3. Wie ist Levitra einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Levitra aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST LEVITRA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Levitra gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die zur Behandlung von Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten (erektile Dysfunktion), eingesetzt werden.

#### **Information zu Erektionsstörungen**

Mindestens einer von zehn Männern hat gelegentlich Probleme, eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten. Als Gründe können körperliche und/oder psychische Ursachen vorliegen. Unabhängig von der Ursache kommt es aufgrund von Änderungen in Muskeln und Blutgefäßen dazu, dass nicht genügend Blut im Penis ist, um einen ausreichend harten Penis zu bekommen oder beizubehalten.

#### **Wie Levitra wirkt**

Levitra wirkt nur bei sexueller Stimulation. Es hemmt die körpereigene Substanz, die Erektionen abklingen lässt. Levitra ermöglicht eine Erektion, die ausreichend lange anhält, um die sexuelle Aktivität zufriedenstellend durchzuführen.



## 2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON LEVITRA BEACHTEN?

### **Levitra darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie überempfindlich (*allergisch*) gegen Vardenafil oder einen der sonstigen Bestandteile von Levitra sind (siehe die sonstigen Bestandteile in Abschnitt 6). Eine allergische Reaktion kann sich als Hautausschlag, Jucken, Gesichts- oder Lippenschwellung und Kurzatmigkeit bemerkbar machen.
- wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die Nitrate enthalten, wie Glyceroltrinitrat gegen Herzschmerzen oder Stickstoffmonoxid-Donatoren wie Amylnitrit. Die Einnahme dieser Arzneimittel mit Levitra könnte Ihren Blutdruck schwerwiegend beeinflussen.
- wenn Sie Ritonavir oder Indinavir einnehmen (Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen).
- wenn Sie über 75 Jahre alt sind und Ketoconazol oder Itraconazol einnehmen (Wirkstoffe zur Behandlung von Pilzkrankungen).
- wenn Sie eine schwere Herz- oder Lebererkrankung haben.
- wenn Sie dialysepflichtig sind.
- wenn Sie vor kurzem einen Schlaganfall oder einen Herzinfarkt hatten.
- wenn Sie einen niedrigen Blutdruck haben oder bereits einmal hatten.
- wenn in Ihrer Familie bestimmte erbliche Augenerkrankungen auftreten (wie *Retinitis pigmentosa*).
- wenn Sie einen Sehverlust aufgrund einer Schädigung des Sehnerven durch eine ungenügende Blutversorgung, bekannt als nicht arteriitische ischämische Optikusneuropathie (NAION), haben oder bereits einmal hatten.

### **Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Levitra ist erforderlich,**

- wenn Sie unter Herzbeschwerden leiden. Sexuelle Aktivität kann gefährlich für Sie sein.
- wenn Sie unter unregelmäßigem Herzschlag (Herzrhythmusstörungen) leiden oder eine angeborene Herzerkrankung haben, die Ihr Elektrokardiogramm (EKG) beeinflusst.
- wenn Sie eine Erkrankung oder Deformation Ihres Penis haben. Dazu gehören Angulation (Winkelbildung des Penis), Peyronie-Krankheit (Verhärtung der Schwellkörper des Penis) und Fibrose im Bereich der Corpora cavernosa (Vermehrung des Bindegewebes im Bereich des Schwellkörpers des Penis).
- wenn Sie an einer Erkrankung leiden, die zu schmerzhafter Dauererektion des Penis ohne sexuelle Erregung (Priapismus) führen kann. Dazu gehören Sichelzellenanämie (Veränderung der roten Blutkörperchen), Multiples Myelom (Knochenmarkkrebs) und Leukämie (Blutkrebs).
- wenn Sie ein Magengeschwür haben.
- wenn Sie eine Störung der Blutgerinnung haben wie z. B. Bluterkrankheit (Hämophilie).
- wenn Sie andere Mittel zur Behandlung der Erektionsstörungen anwenden.
- wenn Sie eine plötzliche Abnahme oder einen Verlust der Sehkraft bemerken, brechen Sie die Behandlung mit Levitra ab und benachrichtigen Sie sofort einen Arzt.

*Levitra ist für Männer ab 18 Jahren geeignet.*

Levitra ist nicht zur Behandlung von Frauen, Kindern und männlichen Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

### **Bei der Anwendung von anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden bzw. vor kurzem angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Levitra ist im Allgemeinen mit den meisten Arzneimitteln gut kombinierbar. Einige können jedoch zu Problemen führen, besonders:

- Nitrate (Arzneimittel zur Behandlung von Herzschmerzen (Angina pectoris)) oder Stickstoffmonoxid-Donatoren wie z. B. Amylnitrit. Die Einnahme dieser Arzneimittel mit Levitra könnte Ihren Blutdruck schwerwiegend beeinflussen. *Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt ohne vorher Levitra eingenommen zu haben.*
- Wirkstoffe zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen wie z. B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron oder Sotalol,
- Ritonavir oder Indinavir (Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen). *Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt ohne vorher Levitra eingenommen zu haben.*
- Ketoconazol oder Itraconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen),
- Erythromycin oder Clarithromycin (Makrolid-Antibiotika),
- alpha-Blocker [Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck und gutartiger Prostatavergrößerung (wie gutartige Prostatahyperplasie)].

#### **Bei Einnahme von Levitra zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

- Levitra kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden - aber vorzugsweise nicht nach einer schwerverdaulichen oder sehr fettreichen Mahlzeit, da hierbei die Wirkung verzögert werden kann.
- Trinken Sie keinen Grapefruitsaft wenn Sie Levitra einnehmen. Dieser kann die übliche Wirkung des Arzneimittels beeinflussen.
- Der Genuss von Alkohol kann die Erektionsstörungen verschlimmern.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Levitra ist nicht für die Anwendung bei Frauen bestimmt.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Levitra kann bei manchen Patienten Schwindel verursachen oder das Sehvermögen beeinflussen. Wenn Sie auf die Einnahme von Levitra mit Schwindel reagieren oder Ihr Sehvermögen beeinträchtigt ist, dürfen Sie nicht Auto fahren und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

### **3. WIE IST LEVITRA EINZUNEHMEN?**

Nehmen Sie Levitra immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis 10 mg.

Sie sollten eine Tablette Levitra ungefähr 25 bis 60 Minuten vor dem Geschlechtsverkehr einnehmen. Nach Einnahme von Levitra können Sie bei sexueller Stimulation innerhalb eines Zeitraums von 25 Minuten bis zu 4-5 Stunden eine Erektion bekommen.

- Schlucken Sie die Tablette unzerkaut mit einem Glas Wasser.

Nehmen Sie Levitra nicht häufiger als einmal am Tag ein.

Wenn Levitra bei Ihnen zu stark oder zu schwach wirkt, informieren Sie Ihren Arzt. Er wird Ihnen eine entsprechend angepasste Dosis empfehlen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Levitra eingenommen haben, als Sie sollten**

Nach Einnahme von zu großen Mengen Levitra können mehr Nebenwirkungen auftreten oder Sie können schwere Rückenschmerzen bekommen. Wenn Sie eine größere Menge von Levitra eingenommen haben, als Sie sollten, benachrichtigen Sie Ihren Arzt.

#### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Levitra Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Patienten auftreten müssen. Diese sind zumeist leichter bis mäßiger Art. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Nebenwirkung auftritt, wird mit den folgenden Kategorien beschrieben:

**Sehr häufig** (bei mehr als einem Anwender von 10)

- Kopfschmerzen,
- Gesichtsrötung (Flush).

**Häufig** (bei einem bis 10 Anwendern von 100)

- Verdauungsstörungen,
- Übelkeit,
- Schwindel,
- verstopfte oder „laufende“ Nase.

**Gelegentlich** (bei einem bis 10 Anwendern von 1000)

- Empfindlichkeit der Haut gegen Sonnenlicht,
- erhöhter oder erniedrigter Blutdruck,
- Rücken- oder Muskelschmerzen,
- Sehstörungen,
- gerötete oder feuchte Augen,
- Hautausschlag,
- Schläfrigkeit,
- Einfluss auf die Ergebnisse von Blutuntersuchungen zur Überprüfung der Leberfunktion,
- Anstieg eines Muskelenzyms im Blut (Kreatinphosphokinase),
- Atemnot,
- schneller Herzschlag oder Herzklopfen,
- Nasenbluten,
- Gesichtsschwellung.

**Selten** (bei einem bis 10 Anwendern von 10000)

- Ohnmacht,
- Muskelsteifigkeit,
- erhöhter Augeninnendruck (Glaukom),
- anhaltende oder schmerzhafte Erektionen,
- allergische Reaktionen,
- Auswirkungen auf das Herz (wie Angina pectoris),
- Angstgefühle,
- Schwellung im Inneren des Rachens,
- vorübergehender Gedächtnisverlust (wie z. B. transiente globale Amnesie),
- Krampfanfälle.

Patienten erlitten eine teilweise, plötzliche, vorübergehende oder dauernde Abnahme des Sehvermögens oder einen Verlust des Sehvermögens in einem oder beiden Augen.

Es wurde über plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit berichtet.

## 5. WIE IST LEVITRA AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was Levitra enthält

- Der Wirkstoff ist: Vardenafil. Eine Tablette enthält 10 mg Vardenafil (als Hydrochlorid-Trihydrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
Tablettenkern: Crospovidon, Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid.  
Filmüberzug: Macrogol 400, Hypromellose, Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat (E172), Eisen(III)-oxid (E172).

### Wie Levitra aussieht und Inhalt der Packung

Levitra 10 mg Filmtabletten sind orangefarbene Tabletten, die mit dem „Bayer-Kreuz“ auf einer Seite und mit der Tablettenstärke (10) auf der anderen Seite gekennzeichnet sind. Jede Packung enthält 2, 4, 8 oder 12 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen angeboten.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Deutschland.

Hersteller: Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Deutschland.

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30 210 618 75 00

**España**

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

**France**

Bayer Santé  
Tél: +33-3 - 20 20 80 80

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 299 93 13

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 70 00

**Italia**

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

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 74 77 47

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: +371-67312687

**Lietuva**

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

**Norge**

Bayer AS  
Tlf:+47 24 11 18 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### Levitra 20 mg Filmtabletten Vardenafil

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Levitra und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Levitra beachten?
3. Wie ist Levitra einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Levitra aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST LEVITRA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Levitra gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die zur Behandlung von Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten (erektiler Dysfunktion), eingesetzt werden.

#### **Information zu Erektionsstörungen**

Mindestens einer von zehn Männern hat gelegentlich Probleme, eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten. Als Gründe können körperliche und/oder psychische Ursachen vorliegen. Unabhängig von der Ursache kommt es aufgrund von Änderungen in Muskeln und Blutgefäßen dazu, dass nicht genügend Blut im Penis ist, um einen ausreichend harten Penis zu bekommen oder beizubehalten.

#### **Wie Levitra wirkt**

Levitra wirkt nur bei sexueller Stimulation. Es hemmt die körpereigene Substanz, die Erektionen abklingen lässt. Levitra ermöglicht eine Erektion, die ausreichend lange anhält, um die sexuelle Aktivität zufriedenstellend durchzuführen.

## 2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON LEVITRA BEACHTEN?

### **Levitra darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie überempfindlich (*allergisch*) gegen Vardenafil oder einen der sonstigen Bestandteile von Levitra sind (siehe die sonstigen Bestandteile in Abschnitt 6). Eine allergische Reaktion kann sich als Hautausschlag, Jucken, Gesichts- oder Lippenschwellung und Kurzatmigkeit bemerkbar machen.
- wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die Nitate enthalten, wie Glyceroltrinitrat gegen Herzschmerzen oder Stickstoffmonoxid-Donatoren wie Amylnitrit. Die Einnahme dieser Arzneimittel mit Levitra könnte Ihren Blutdruck schwerwiegend beeinflussen.
- wenn Sie Ritonavir oder Indinavir einnehmen (Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen).
- wenn Sie über 75 Jahre alt sind und Ketoconazol oder Itraconazol einnehmen (Wirkstoffe zur Behandlung von Pilzkrankungen).
- wenn Sie eine schwere Herz- oder Lebererkrankung haben.
- wenn Sie dialysepflichtig sind.
- wenn Sie vor kurzem einen Schlaganfall oder einen Herzinfarkt hatten.
- wenn Sie einen niedrigen Blutdruck haben oder bereits einmal hatten.
- wenn in Ihrer Familie bestimmte erbliche Augenerkrankungen auftreten (wie *Retinitis pigmentosa*).
- wenn Sie einen Sehverlust aufgrund einer Schädigung des Sehnerven durch eine ungenügende Blutversorgung, bekannt als nicht arteriitische ischämische Optikusneuropathie (NAION), haben oder bereits einmal hatten.

### **Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Levitra ist erforderlich,**

- wenn Sie unter Herzbeschwerden leiden. Sexuelle Aktivität kann gefährlich für Sie sein.
- wenn Sie unter unregelmäßigem Herzschlag (Herzrhythmusstörungen) leiden oder eine angeborene Herzerkrankung haben, die Ihr Elektrokardiogramm (EKG) beeinflusst.
- wenn Sie eine Erkrankung oder Deformation Ihres Penis haben. Dazu gehören Angulation (Winkelbildung des Penis), Peyronie-Krankheit (Verhärtung der Schwellkörper des Penis) und Fibrose im Bereich der Corpora cavernosa (Vermehrung des Bindegewebes im Bereich des Schwellkörpers des Penis).
- wenn Sie an einer Erkrankung leiden, die zu schmerzhafter Dauererektion des Penis ohne sexuelle Erregung (Priapismus) führen kann. Dazu gehören Sichelzellenanämie (Veränderung der roten Blutkörperchen), Multiples Myelom (Knochenmarkkrebs) und Leukämie (Blutkrebs).
- wenn Sie ein Magengeschwür haben.
- wenn Sie eine Störung der Blutgerinnung haben wie z. B. Bluterkrankheit (Hämophilie).
- wenn Sie andere Mittel zur Behandlung der Erektionsstörungen anwenden.
- wenn Sie eine plötzliche Abnahme oder einen Verlust der Sehkraft bemerken, brechen Sie die Behandlung mit Levitra ab und benachrichtigen Sie sofort einen Arzt.

*Levitra ist für Männer ab 18 Jahren geeignet.*

Levitra ist nicht zur Behandlung von Frauen, Kindern und männlichen Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

### **Bei der Anwendung von anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden bzw. vor kurzem angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Levitra ist im Allgemeinen mit den meisten Arzneimitteln gut kombinierbar. Einige können jedoch zu Problemen führen, besonders:

- Nitrate (Arzneimittel zur Behandlung von Herzschmerzen (Angina pectoris)) oder Stickstoffmonoxid-Donatoren wie z. B. Amylnitrit. Die Einnahme dieser Arzneimittel mit Levitra könnte Ihren Blutdruck schwerwiegend beeinflussen. *Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt ohne vorher Levitra eingenommen zu haben.*
- Wirkstoffe zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen wie z. B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron oder Sotalol,
- Ritonavir oder Indinavir (Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen). *Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt ohne vorher Levitra eingenommen zu haben.*
- Ketoconazol oder Itraconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen),
- Erythromycin oder Clarithromycin (Makrolid-Antibiotika),
- alpha-Blocker [Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck und gutartiger Prostatavergrößerung (wie gutartige Prostatahyperplasie)].

#### **Bei Einnahme von Levitra zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

- Levitra kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden - aber vorzugsweise nicht nach einer schwerverdaulichen oder sehr fettreichen Mahlzeit, da hierbei die Wirkung verzögert werden kann.
- Trinken Sie keinen Grapefruitsaft wenn Sie Levitra einnehmen. Dieser kann die übliche Wirkung des Arzneimittels beeinflussen.
- Der Genuss von Alkohol kann die Erektionsstörungen verschlimmern.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Levitra ist nicht für die Anwendung bei Frauen bestimmt.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Levitra kann bei manchen Patienten Schwindel verursachen oder das Sehvermögen beeinflussen. Wenn Sie auf die Einnahme von Levitra mit Schwindel reagieren oder Ihr Sehvermögen beeinträchtigt ist, dürfen Sie nicht Auto fahren und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

### **3. WIE IST LEVITRA EINZUNEHMEN?**

Nehmen Sie Levitra immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis 10 mg.

Sie sollten eine Tablette Levitra ungefähr 25 bis 60 Minuten vor dem Geschlechtsverkehr einnehmen. Nach Einnahme von Levitra können Sie bei sexueller Stimulation innerhalb eines Zeitraums von 25 Minuten bis zu 4-5 Stunden eine Erektion bekommen.

- Schlucken Sie die Tablette unzerkaut mit einem Glas Wasser.

Nehmen Sie Levitra nicht häufiger als einmal am Tag ein.

Wenn Levitra bei Ihnen zu stark oder zu schwach wirkt, informieren Sie Ihren Arzt. Er wird Ihnen eine entsprechend angepasste Dosis empfehlen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Levitra eingenommen haben, als Sie sollten**

Nach Einnahme von zu großen Mengen Levitra können mehr Nebenwirkungen auftreten oder Sie können schwere Rückenschmerzen bekommen. Wenn Sie eine größere Menge von Levitra eingenommen haben, als Sie sollten, benachrichtigen Sie Ihren Arzt.



#### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Levitra Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Patienten auftreten müssen. Diese sind zumeist leichter bis mäßiger Art. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Nebenwirkung auftritt, wird mit den folgenden Kategorien beschrieben:

**Sehr häufig** (bei mehr als einem Anwender von 10)

- Kopfschmerzen,
- Gesichtsrötung (Flush).

**Häufig** (bei einem bis 10 Anwendern von 100)

- Verdauungsstörungen,
- Übelkeit,
- Schwindel,
- verstopfte oder „laufende“ Nase.

**Gelegentlich** (bei einem bis 10 Anwendern von 1000)

- Empfindlichkeit der Haut gegen Sonnenlicht,
- erhöhter oder erniedrigter Blutdruck,
- Rücken- oder Muskelschmerzen,
- Sehstörungen,
- gerötete oder feuchte Augen,
- Hautausschlag,
- Schläfrigkeit,
- Einfluss auf die Ergebnisse von Blutuntersuchungen zur Überprüfung der Leberfunktion,
- Anstieg eines Muskelenzyms im Blut (Kreatinphosphokinase),
- Atemnot,
- schneller Herzschlag oder Herzklopfen,
- Nasenbluten,
- Gesichtsschwellung.

**Selten** (bei einem bis 10 Anwendern von 10000)

- Ohnmacht,
- Muskelsteifigkeit,
- erhöhter Augeninnendruck (Glaukom),
- anhaltende oder schmerzhafte Erektionen,
- allergische Reaktionen,
- Auswirkungen auf das Herz (wie Angina pectoris),
- Angstgefühle,
- Schwellung im Inneren des Rachens,
- vorübergehender Gedächtnisverlust (wie z. B. transiente globale Amnesie),
- Krampfanfälle.

Patienten erlitten eine teilweise, plötzliche, vorübergehende oder dauernde Abnahme des Sehvermögens oder einen Verlust des Sehvermögens in einem oder beiden Augen.

Es wurde über plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit berichtet.

## 5. WIE IST LEVITRA AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was Levitra enthält

- Der Wirkstoff ist: Vardenafil. Eine Tablette enthält 20 mg Vardenafil (als Hydrochlorid-Trihydrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
Tablettenkern: Crospovidon, Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid.  
Filmüberzug: Macrogol 400, Hypromellose, Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat (E172), Eisen(III)-oxid (E172).

### Wie Levitra aussieht und Inhalt der Packung

Levitra 20 mg Filmtabletten sind orangefarbene Tabletten, die mit dem „Bayer-Kreuz“ auf einer Seite und mit der Tablettenstärke (20) auf der anderen Seite gekennzeichnet sind. Jede Packung enthält 2, 4, 8 oder 12 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen angeboten.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Deutschland.

Hersteller: Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Deutschland.

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30 210 618 75 00

**España**

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

**France**

Bayer Santé  
Tél: +33-3 - 20 20 80 80

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 299 93 13

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 70 00

**Italia**

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

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 74 77 47

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: +371-67312687

**Lietuva**

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

**Norge**

Bayer AS  
Tlf:+47 24 11 18 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.