

Levitra®

 **BAYER**

AMZV

Zusammensetzung

Wirkstoff: Vardenafil (als Hydrochlorid Trihydrat).

Hilfsstoffe: Farbstoffe: Titandioxid (E171), Eisenoxid gelb (E172), Eisenoxid rot (E172). Übrige Hilfsstoffe: Crospovidon, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 400, Hypromellose.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Filmtabletten zu 5 mg, 10 mg und 20 mg.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Erektile Dysfunktion.

Damit Levitra wirken kann, ist eine sexuelle Stimulation erforderlich.

Für die Behandlung von Frauen ist Levitra nicht indiziert.

Dosierung/Anwendung

Erwachsene Männer

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 reduziert werden. Die maximal empfohlene Dosis beträgt 20 mg. Die Einnahme darf nicht häufiger als einmal täglich erfolgen. Levitra kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Der Wirkungseintritt kann bei Einnahme einer fettreichen Mahlzeit verzögert sein (siehe «Pharmakokinetik»).

Spezielle Dosierungsanweisungen

Ältere Männer (ab 65 Jahren)

Eine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter ist nicht erforderlich. Eine Dosissteigerung bis zu einer Maximaldosis von 20 mg sollte nur unter sorgfältiger Berücksichtigung der individuellen Verträglichkeit erfolgen. Die Erfahrungen bei Patienten über 75 Jahre sind begrenzt (siehe auch Rubriken «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen»).

Kinder und Jugendliche

Levitra ist nicht für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren angezeigt.

Leberinsuffizienz

Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit leichter und mässig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A und 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 «Pharmakokinetik» und «Kontraindikationen»).

Niereninsuffizienz

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 Verträglichkeit und Wirksamkeit kann die Dosis auf 10 mg erhöht werden.

Patienten, die andere Arzneimittel anwenden

CYP3A4-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Gabe mässiger CYP3A4-Inhibitoren wie Erythromycin sollte eine Vardenafil-Dosis von 5 mg nicht überschritten werden. Dasselbe gilt für eine niedrigdosierte Therapie mit Clarithromycin (2-mal täglich 250 mg). Die Kombination von Vardenafil mit einer hochdosierten Clarithromycintherapie (2-mal täglich 500 mg) sollte vermieden werden.

Alpha-Rezeptorenblocker

Eine Begleitbehandlung mit Levitra sollte nur begonnen werden, wenn der Patient stabil auf die Alpha-Rezeptorenblocker-Therapie eingestellt ist. Bei diesen Patienten sollte Vardenafil mit einer Anfangsdosis von 5 mg begonnen werden. Die Einnahme von Levitra kann unabhängig vom Zeitpunkt der Einnahme von Tamsulosin erfolgen. Bei anderen Alpha-Rezeptorenblockern sollten hingegen zur Einnahme von Vardenafil ein zeitlicher Abstand von 6 Stunden eingehalten werden (vgl. «Interaktionen» und «Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen»).

Kontraindikationen

Entsprechend der Wirkung einer Phosphodiesterase (PDE)-Hemmung auf den Stickstoffmonoxid/-cyclo-Guanosinmonophosphat-Stoffwechsel (siehe «Eigenschaften/Wirkungen») können PDE-5-Inhibitoren den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärken. Daher ist die gleichzeitige Gabe mit Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie beispielsweise Amylnitrit) in jeder Darreichungsform kontraindiziert (siehe «Interaktionen»).

Patienten sind eindeutig zu informieren, dass sie illegal vertriebene Nitrate, die sog. «Poppers» (Amylnitrit) oder andere Nitrate auf keinen Fall während der Therapie mit Levitra einnehmen dürfen.

Mittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion sollten 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 [NYHA III oder IV]).

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

- schwere Leberinsuffizienz (Child-Pugh C),
- terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht,

- Hypotonie (RR <90/50 mmHg),
- Myokardinfarkt oder Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate,
- instabile Angina pectoris,
- erblich bedingte degenerative Retinaerkrankungen wie Retinitis pigmentosa.

Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit HIV Proteaseinhibitoren (Ritonavir, Indinavir) ist kontraindiziert, da sie sehr starke CYP3A4-Inhibitoren sind.

Die gleichzeitige Gabe von Vardenafil mit starken CYP3A4-Inhibitoren (Itraconazol und Ketoconazol [für die systemische Anwendung]) ist bei Patienten älter als 75 Jahren kontraindiziert.

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

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

Vor dem Beginn jeglicher Behandlung einer erektilen Dysfunktion sollten die behandelnden Ärzte den kardiovaskulären Status ihrer Patienten berücksichtigen, da mit sexueller Aktivität ein gewisses kardiales Risiko einhergeht (siehe «Kontraindikationen»).

Vardenafil besitzt vasodilatatorische Eigenschaften, die zu leichten und vorübergehenden Blutdrucksenkungen führen (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»). Patienten mit einer Obstruktion der linksventrikulären Ausstrombahn, zum Beispiel Aortenstenose und idiopathischer hypertrophischer Subaortenstenose, können empfindlich gegenüber gefässerweiternden Substanzen einschliesslich PDE-5-Inhibitoren reagieren.

Es ist nicht bekannt, welcher Zeitabstand zur Einnahme von Levitra eingehalten werden muss, bevor – falls erforderlich – Nitrate sicher eingenommen werden können. Basierend auf dem pharmakokinetischen Profil einer 20 mg Einzeldosis, verabreicht an gesunde Probanden, liegen die Vardenafil Plasmaspiegel 24 Stunden nach Verabreichung bei <2 ng/ml (C_{max} ungefähr 20 µg/l). Bei den folgenden Patienten wurden 24 Stunden nach Verabreichung Vardenafil Plasmaspiegel gefunden, die 2- bis 5-mal höher lagen als bei gesunden Probanden: bei gleichzeitiger Einnahme von starken CYP3A4-Inhibitoren (Erythromycin, Ketoconazol, Indinavir), bei Patienten mit Leberinsuffizienz (z.B. Zirrhose) und bei Patienten über 65 Jahren.

Obwohl die Vardenafil Plasmaspiegel 24 Stunden nach Verabreichung viel niedriger liegen als die maximalen Plasmaspiegel, ist es unbekannt, ob zu diesem Zeitpunkt Nitrate sicher verabreicht werden können. Der Patient ist vom verschreibenden Arzt entsprechend zu informieren (siehe «Interaktionen» und «Kontraindikationen»).

Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit starken CYP3A4-Inhibitoren, wie z.B. Itraconazol, Ketoconazol (systemische Anwendung) sollte vermieden werden, da bei der Kombination dieser Arzneimittel sehr hohe Plasmakonzentrationen von Vardenafil erreicht werden. (Bei Patienten älter als 75 Jahre kontraindiziert). Dasselbe gilt auch für eine gleichzeitige hochdosierte Therapie mit Clarithromycin.

Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Inhibitoren wie Clarithromycin in üblichen Dosen oder Erythromycin ist eine Dosisanpassung von Vardenafil notwendig (siehe «Interaktionen» und «Dosierung/Anwendung»).

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 diesen Patienten sollte Vardenafil mit einer Anfangsdosis von 5 mg begonnen werden. Darüber hinaus sollte Vardenafil nicht innerhalb von 6 Stunden nach Gabe des Alpha-Rezeptorenblockers eingenommen werden; hiervon ausgenommen ist der Alpha-Rezeptorenblocker Tamsulosin, für den eine solche Vorsichtsmassnahme nicht erforderlich sein sollte (siehe «Interaktionen»).

Orale Einmalgaben von 10 mg und 80 mg Vardenafil führten im Mittel zu Verlängerungen des QTc Intervalls um 8 msec resp. 10 msec (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»). Bei Kombination von Vardenafil mit Substanzen, von welchen ebenfalls eine QT-verlängernde Wirkung bekannt ist, muss mit einer Verstärkung des Effektes auf die QT-Dauer gerechnet werden (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»). Vardenafil sollte – wie alle Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern können – bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren, wie 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.

Bei Patienten mit anatomischen Missbildungen des Penis (z.B. Angulation, Fibrose im Bereich der Corpora cavernosa, Peyronie-Krankheit) oder für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (z.B. Sichelzellenanämie, Plasmozytom, Leukämie), sollte die medikamentöse Therapie einer erektilen Dysfunktion mit Vorsicht erfolgen.

Im Zusammenhang mit der Einnahme von PDE-5-Inhibitoren (inklusive Levitra) wurde im Rahmen der Marktüberwachung über seltene Fälle von Störungen des Sehvermögens bis hin zur vollständigen Erblindung (vorübergehend oder permanent) berichtet, darunter auch über nicht-arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy; NAION). Die meisten, aber nicht alle der betroffenen Patienten, zeigten vorbestehende Risikofaktoren für die Entwicklung eines NAION wie tiefe Cup/Disc Ratio («crowded disc»), Diabetes, arterielle Hypertonie, Alter über 50, Koronarangiopathien, Hyperlipidämie oder Rauchen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann nicht bestimmt werden, ob die beobachteten Sehstörungen durch die Einnahme von PDE-5-Inhibitoren, durch vorbestehende Risikofaktoren bzw. Prädisposition der Betroffenen, durch eine Kombination all dieser Faktoren oder durch andere, noch unbekannte Faktoren verursacht worden sind.

Demzufolge sind Patienten darauf hinzuweisen, dass sie bei Auftreten eines plötzlichen Sehverlusts auf einem oder beiden Augen alle PDE-5-Hemmer, einschliesslich Levitra, sofort absetzen und sich in ärztliche Behandlung begeben müssen. Weiter sollte der Arzt bzw. die Ärztin in diesem Zusammenhang den Patienten auch darüber aufklären, dass Personen, bei denen eine NAION bereits an einem Auge aufgetreten ist, ein erhöhtes NAION-Risiko aufweisen. Zudem ist zu erörtern, inwiefern die Anwendung von Vasodilatoren wie z.B. PDE-5 Hemmern, bei diesem Personenkreis zu unerwünschten Wirkungen führen könnte (siehe «Unerwünschte Wirkungen»).

Die Verträglichkeit der Maximaldosis von 20 mg kann bei älteren Patienten (≥65 Jahre) geringer sein (siehe auch Rubriken «Dosierung/Anwendung» und «Unerwünschte Wirkungen»).

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.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Grapefruitsaft ist ein Anstieg der Vardenafil-Plasmakonzentrationen zu erwarten. Daher sollte diese Kombination vermieden werden (siehe «Interaktionen»).

Vardenafil wurde bei Patienten mit ZNS-Erkrankungen nicht untersucht (Ausnahme: Patienten mit Rückenmarkverletzungen, vgl. «Eigenschaften/Wirkungen»). Dasselbe gilt für Patienten mit vermindertem sexuellem Bedürfnis sowie für Patienten nach operativem Eingriff im Beckenbereich (ausgenommen nervenerhaltende Prostatektomie), Beckentrauma oder Radiotherapie im Beckenbereich.

In-vitro-Studien an menschlichen Thrombozyten haben Hinweise darauf erbracht, dass Vardenafil allein keine antiaggregatorische Eigenschaften zeigt, aber bei höheren (über dem therapeutischen Bereich) Dosierungen die antiaggregatorische Wirkung des Stickstoffmonoxid-Donators Nitroprussid-Natrium verstärkt.

Beim Menschen hat Vardenafil weder allein noch in Kombination mit Acetylsalicylsäure einen Effekt auf die Blutungszeit (siehe «Interaktionen»).

Es liegen keine Daten über die Unbedenklichkeit der Verabreichung von Vardenafil an Patienten mit Blutungsstörungen oder aktiven peptischen Ulzera vor. Daher sollte Vardenafil diesen Patienten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden.

Interaktionen

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Vardenafil

In-vitro-Studien

Vardenafil wird hauptsächlich in der Leber durch das Cytochrom P450 (CYP) 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 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_{0–24}. 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 «Kontraindikationen»).

Die gleichzeitige Gabe des HIV Protease-Hemmers 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 (siehe «Kontraindikationen»).

Die gleichzeitige Gabe 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 «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Bei gleichzeitiger Gabe von Erythromycin (3-mal täglich 500 mg), einem CYP3A4-Hemmstoff, und Vardenafil (5 mg) wurde die systemische Vardenafil-AUC 4-fach und die Vardenafil- C_{max} 3-fach gesteigert. Bei Komedikation mit Erythromycin kann daher eine Anpassung der Vardenafil-Dosis erforderlich sein (siehe «Dosierung/Anwendung»). Dasselbe gilt auch für eine Clarithromycintherapie in niedriger bis normaler Dosierung.

Obwohl spezifische Interaktionsstudien mit anderen CYP3A4-Inhibitoren nicht durchgeführt wurden, ist zu erwarten, dass eine solche Komedikation zu einem vergleichbaren Anstieg der Vardenafil-Plasmaspiegel führt wie Ketoconazol. Dies gilt beispielsweise für Itraconazol sowie für eine hochdosierte Therapie mit Clarithromycin (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Grapefruitsaft kann als schwacher Hemmer des CYP3A4-Stoffwechsels in der Darmwand eine Steigerung des Vardenafil-Plasmaspiegels bewirken (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Cimetidin (2-mal täglich 400 mg), ein unspezifischer Cytochrom-P450-Hemmer, zeigte bei gleichzeitiger Gabe von Vardenafil (20 mg) bei gesunden Probanden keinen Effekt auf die Vardenafil-AUC und - C_{max} .

Bei gleichzeitiger Verabreichung von CYP3A4-Induktoren (z.B. Johanniskraut) ist eine Abnahme der Vardenafil Plasmakonzentrationen zu erwarten.

Die Pharmakokinetik von Vardenafil (20 mg) wurde durch die gleichzeitige Gabe von Alkohol (mittlerer maximaler Blut-Alkoholspiegel von 73 mg/dl), Digoxin, Glibenclamid, Ranitidin, Warfarin oder durch 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 Gabe von 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-vitro-Studien

Vardenafil ist ein schwacher Hemmer von CYP3A4 (geschätzter K_i -Wert = 14,9 μ M). Da im empfohlenen Dosierungsbereich die maximalen Plasmaspiegel ungefähr bei 0,035 μ M liegen, scheint ein Einfluss auf die Clearance von Substraten der CYP3A4 Isoenzyme unwahrscheinlich zu sein.

In-vivo-Studien

Vardenafil 20 mg verstärkte bei gesunden Probanden 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. Keine Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes von sublingual angewendetem Nitroglycerin (0,4 mg) wurde bei Einnahme von Vardenafil (10 mg) in unterschiedlichen Abständen (1–24 Stunden) vor der Gabe von Nitroglycerin beobachtet.

Es liegen keine ausreichenden Informationen über eine mögliche Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes von Nitraten und Vardenafil bei Patienten vor, daher ist die gleichzeitige Gabe kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Nicorandil ist eine Kombination aus Kaliumkanal-Öffner und Nitrat. Aufgrund der Nitrat-Komponente kann es zu schwerwiegenden Interaktionen mit Vardenafil kommen.

Da eine Alpha-Rezeptorenblocker Monotherapie zu einer ausgeprägten Blutdrucksenkung, speziell zu orthostatischer Hypotonie und Synkope, führen kann, wurden Interaktionsstudien mit Vardenafil durchgeführt. Bei gesunden Probanden wurde nach forcierter Titration von Tamsulosin oder Terazosin bei gleichzeitiger Verabreichung mit Vardenafil über Hypotonie (in einigen Fällen symptomatisch) berichtet.

Bei mit Terazosin behandelten Patienten wurde eine Hypotonie häufiger bei gleichzeitiger Gabe von Vardenafil und Terazosin beobachtet, als wenn ein Zeitintervall von 6 Stunden zwischen der Gabe lag.

Aufgrund der Tatsache, dass Alpha-Rezeptorenblocker bereits bei Monotherapie zu einer ausgeprägten Blutdrucksenkung (v.a. orthostatische Hypotonie) bis hin zu Synkopen führen können, wurden umfassende Interaktionsstudien dieser Substanzen mit Vardenafil an gesunden Probanden mit normalen Blutdruckwerten durchgeführt, welche auf eine stabile Dosis der Alphablocker-Therapie eingestellt waren. Dabei zeigte sich, dass die Komedikation mit Tamsulosin oder Terazosin bei einigen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen kann. Im Einzelnen ergaben sich folgende Befunde:

– Wurde Vardenafil in einer Dosierung von 5, 10 oder 20 mg zusammen mit 0,4 mg Tamsulosin verabreicht, trat keine symptomatische Blutdrucksenkung auf. 3 von 21 Tamsulosin behandelten Patienten wiesen vorübergehend einen systolischen Blutdruck (im Stehen) von <85 mmHG auf.

– Wurde Vardenafil in einer Dosierung von 5 mg gleichzeitig mit Terazosin 5 mg oder 10 mg verabreicht, kam es bei 1 von 21 Patienten zu einer symptomatischen orthostatischen Hypotonie. Hingegen wurde in dieser Studie keine Hypotonie beobachtet, wenn zwischen der Einnahme der beiden Arzneimittel ein Zeitintervall von 6 Stunden eingehalten wurde (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Bei gleichzeitiger Gabe von Vardenafil (20 mg) mit Warfarin (25 mg), das durch CYP2C9 verstoffwechselt wird, oder Digoxin (0,375 mg) konnten keine signifikanten Wechselwirkungen gezeigt werden.

Für Phenprocoumon oder Acenocoumarol liegen keine Daten über die gemeinsame Verwendung mit Vardenafil vor. Die Antikoagulation muss deshalb bei der Komedikation mit Vardenafil engmaschig überwacht werden.

Die relative Bioverfügbarkeit von Glibenclamid (3,5 mg) wurde durch die gleichzeitige Gabe 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-Alkoholspiegel 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.

Schwangerschaft/Stillzeit

Für die Behandlung von Frauen ist Levitra nicht indiziert.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

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

Unerwünschte Wirkungen

Die Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig: $\geq 10\%$, häufig: $\geq 1\%$ <10%, gelegentlich: $\geq 0,1\%$ <1%, selten: $\geq 0,01\%$ <0,1%.

Unerwünschte Wirkungen aus klinischen Studien

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.

Folgende Nebenwirkungen wurden bei klinischen Studien beobachtet:

Immunsystem

Selten: anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen.

Stoffwechsel und Ernährung

Gelegentlich: Anstieg der Kreatinkinase.

Psychiatrische Störungen

Selten: Angstgefühle, Amnesie.

Nervensystem

Sehr häufig: Kopfschmerzen (10,4%).

Häufig: Schwindel.

Gelegentlich: Schläfrigkeit.

Selten: erhöhter Muskeltonus, Krampfanfälle.

Augen

Gelegentlich: Sehstörungen (vorwiegend visuelle Störungen, aber auch erhöhte Lichtempfindlichkeit), Konjunktivitis, Farbensehen (siehe unten), feuchte Augen.

Selten: Glaukom.

In einer Studie zur Untersuchung des Sehvermögens unter der doppelten empfohlenen Maximaldosis von Vardenafil traten eine Stunde nach der Einnahme bei einigen Patienten leichte und vorübergehende Beeinträchtigungen des Farbumscheidungsvermögens im Blau/Grün- und Purpur-Bereich auf. Diese Beeinträchtigungen besserten sich nach 6 Stunden und waren nach 24 Stunden nicht mehr nachweisbar. Die Mehrzahl der Patienten empfand subjektiv keine Veränderung des Sehvermögens.

Herz-Kreislauf

Sehr häufig: Flush (11,3%).

Gelegentlich: Hypertonie, Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Tachykardie, Palpitation.

Selten: Synkope, Angina pectoris, Myokardischämie.

Atmungsorgane

Häufig: verstopfte Nase.

Gelegentlich: Dyspnoe, Epistaxis.

Selten: Larynxödem.

Gastrointestinale Störungen

Häufig: Dyspepsie, Übelkeit.

Leber und Galle

Gelegentlich: anormale Leberfunktionswerte, GGTP-Erhöhung.

Haut

Gelegentlich: Gesichtssödem, Photosensibilität, Exanthem.

Muskelskelettsystem

Gelegentlich: Rückenschmerzen, Muskelschmerzen.

Selten: Muskelsteifheit.

Urogenitalsystem

Gelegentlich: Priapismus.

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).

Unerwünschte Wirkungen aus der Marktbeobachtung

Einzelfälle von Myokardinfarkt wurden in zeitlichem Zusammenhang mit der Vardenafil-Einnahme und sexueller Aktivität berichtet; es ist nicht bekannt, ob das Auftreten eines Myokardinfarktes direkt mit Vardenafil oder sexueller Aktivität, mit der zugrunde liegenden Herz-Kreislauf-Erkrankung des Patienten oder einer Kombination dieser Faktoren zusammenhängt. Im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme eines anderen PDE-5-Hemmers wurde darüber hinaus auch über ventrikuläre Arrhythmien, plötzlichen Herztod, transitorische ischämische Attacken und Hirnblutungen berichtet.

Im Rahmen der Marktüberwachung wurde im Zusammenhang mit der Einnahme von PDE-5-Inhibitoren (einschliesslich Levitra) über seltene Fälle von Sehstörungen bis hin zur vollständigen Erblindung (vorübergehend oder permanent) berichtet. Bei einem Teil dieser Fälle handelt es sich um eine nicht-arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION) (siehe «Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen»).

Es liegen Einzelmeldungen über ein- oder beidseitige Hörminderungen bis hin zur (irreversiblen) Taubheit, teilweise zusammen mit Tinnitus und/oder Schwindel, vor. Ob diese in einem kausalen Zusammenhang mit der Einnahme von Levitra stehen, ist nicht geklärt.

Überdosierung

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

Bei Einnahme von Vardenafil in höherer Dosis und häufiger als empfohlen (2-mal täglich 40 mg) wurde über 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 Dialyse keine Beschleunigung der Clearance zu erwarten.

Eigenschaften/Wirkungen

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 hämodynamischen Prozess durch Relaxation der glatten Muskulatur im Corpus cavernosum und den angrenzenden Arteriolen. Während der sexuellen Stimulation erfolgt die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) an den Nervenenden im Corpus cavernosum. Stickstoffmonoxid aktiviert das Enzym Guanylatcyclase, was zu erhöhten Spiegeln an zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) im Corpus cavernosum führt. Hierdurch kommt es zu einer Relaxation der glatten Muskulatur im Corpus cavernosum, 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 wirksamer und selektiver Hemmstoff der cGMP-spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 (PDE-5), der wichtigsten PDE im menschlichen Corpus cavernosum. Vardenafil verstärkt den Effekt des endogenen Stickstoffmonoxids im Corpus cavernosum, indem es PDE-5 hemmt. Wenn als Reaktion auf sexuelle Stimulation Stickstoffmonoxid freigesetzt wird, bewirkt die PDE-5-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 PDE-5 wirkt als auf andere bekannte Phosphodiesterasen (>15-fach gegenüber PDE-6, >130-fach gegenüber PDE-1, >300-fach gegenüber PDE-11 und >1000-fach gegenüber PDE-2, PDE-3, PDE-4, PDE-7, PDE-8, PDE-9 und PDE-10).

Eine Untersuchung mittels Penis-Plethysmographie (RigiScan®) zeigte, dass bereits 15 Minuten nach Einnahme von 20 mg Vardenafil bei manchen Patienten für einen Geschlechtsverkehr ausreichende Erektionen (60%ige Rigidität an der Peniswurzel, gemessen mit RigiScan) erreicht wurden. Generell wurde die Wirkung von Vardenafil im Vergleich zu Placebo innerhalb von 25 Minuten nach Einnahme statistisch signifikant.

Vardenafil bewirkt eine leichte und vorübergehende Blutdrucksenkung, die in der Mehrzahl der Fälle klinisch nicht relevant ist. 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. Orale Einmal- sowie Mehrfachgaben von bis zu 40 mg Vardenafil führten 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). Die Ergebnisse zeigten 1 Stunde nach Einnahme (T_{max}) von 10 mg bzw. 80 mg Vardenafil im Vergleich zu Placebo eine QT-Verlängerung um 8 msec (90% KI: 6–9) bzw. 10 msec (90% KI: 8–11). Nach Anwendung der individuellen Korrekturformel lag kein Wert ausserhalb der Grenzen. In einer weiteren Studie an 44 gesunden Probanden wurde eine Einzeldosis von 10 mg Vardenafil zusammen mit 400 mg Gatifloxacin verabreicht. Vardenafil hatte einen vergleichbaren Effekt auf das QT-Intervall wie Gatifloxacin. In Kombination mit Gatifloxacin zeigte Vardenafil einen additiven Effekt auf die nach Fridericia korrigierte QTc-Dauer. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unbekannt (siehe «Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen»).

Weitere Informationen über klinische Studien

Vardenafil wurde in klinischen Studien an mehr als 3750 Patienten 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 (≥65 Jahre) (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 nur unzureichend vertreten: Ältere über 75 Jahre (2,4%) und Patienten mit bestimmten Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Es wurden keine Studien durchgeführt bei Patienten nach Beckenoperation (ausgenommen nervenerhaltender Prostatektomie), Beckentrauma oder Radiotherapie, Patienten mit ZNS-Erkrankungen (mit Ausnahme von Rückenmarkverletzungen, siehe unten), stark eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion oder anatomische Missbildungen des Penis sowie bei Patienten mit einem verminderten sexuellen Bedürfnis.

In allen relevanten Studien führte die Behandlung mit Vardenafil zu einer Verbesserung der erektilen Funktion im Vergleich zur Behandlung mit Placebo. Auch bei der kleinen Anzahl von Patienten, welche noch vier bis fünf Stunden nach der Einnahme versuchten, den Geschlechtsverkehr zu vollziehen, war die Erfolgsrate für die Penetration und das Aufrechterhalten der Erektion auch zu diesem Zeitpunkt höher als unter Placebo.

In Studien mit festgelegter Dosierung und einer Dauer von 3 Monaten in einer ausgedehnten 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 ausgedehnten 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.

In den gepoolten Daten der pivotalen Wirksamkeitsstudien war der Anteil an Patienten, die nach Anwendung von Vardenafil über eine erfolgreiche Penetration berichteten, wie folgt: 77–87% bei psychogener erektiler Dysfunktion, 69–83% bei gemischter erektiler Dysfunktion, 64–75% bei organisch bedingter erektiler Dysfunktion, 52–75% bei älteren Patienten, 70–73% bei koronarer Herzkrankheit, 62–73% bei Hyperlipidämie, 74–78% bei chronischen Lungenerkrankungen, 59–69% bei Depressionen und 62–73% bei Patienten, die gleichzeitig mit Antihypertensiva behandelt wurden.

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

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

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 relevant und statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Eine verbesserte Wirkung der 20 mg Dosis im Vergleich zu 10 mg wurde vor allem bei Patienten mit schwerer Funktionsstörung und bereits mehr als 3 Jahren bestehender Erkrankung beobachtet.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vardenafil wurden in Langzeitstudien bestätigt.

Pharmakokinetik

Absorption

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 die maximalen Plasmaspiegel innerhalb

von 30–120 Minuten (Mittel: 60 Minuten) erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit beträgt 15%. Nach oraler Einnahme von Vardenafil nehmen AUC und C_{max} fast dosisproportional über den empfohlenen Dosisbereich (5 bis 20 mg) zu.

Nach Einnahme von Vardenafil nach einer Mahlzeit mit einem Fettgehalt von 30% blieben im Vergleich zur Nüchtereinnahme C_{max} , t_{max} und AUC unverändert. Bei Einnahme von Vardenafil zusammen mit einer sehr fettreichen Mahlzeit (Fettgehalt 57%) war die Resorptionsgeschwindigkeit hingegen reduziert, die t_{max} verlängerte sich im Mittel um 1 Stunde, die C_{max} war um durchschnittlich 20% vermindert. Die AUC wurde nicht beeinflusst.

Distribution

Das mittlere Verteilungsvolumen von Vardenafil im Steady State (V_{ss}) 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 wurde 90 Minuten nach Applikation von Vardenafil weniger als 0,00012% der verabreichten Menge im Sperma gefunden.

Metabolismus

Vardenafil wird überwiegend in der Leber durch CYP3A4 und CYP2C9 metabolisiert.

Der wichtigste zirkulierende Metabolit (M1) resultiert aus Deethylierung von Vardenafil und unterliegt einer weiteren Metabolisierung zu M4 und M5 mit einer Plasmahalbwertszeit von etwa 4 Stunden. Alle 3 Metaboliten sind aktiv. Anteile von M1 finden sich als Glukoronid im Blutkreislauf. Das Profil der Phosphodiesterase-Selektivität des Metaboliten M1 ist ähnlich dem von Vardenafil und weist *in vitro* eine Hemmwirkung für PDE-5 auf, die rund 28% derjenigen von Vardenafil beträgt.

Elimination

Die Gesamtkörperclearance von Vardenafil beträgt 56 l/h, die terminale Halbwertszeit 4 bis 5 Stunden. Nach oraler Applikation wird Vardenafil nach Metabolisierung fast ausschliesslich über die Fäzes (rund 91–95% der verabreichten Dosis) und in geringerem Mass renal (rund 2–6% der verabreichten Dosis) ausgeschieden.

Kinetik spezieller 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.

Niereninsuffizienz

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. Es wurde keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Kreatinin-Clearance und der Vardenafil-Exposition (AUC und C_{max}) beobachtet (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Die Pharmakokinetik von Vardenafil bei dialysepflichtigen Patienten wurde nicht untersucht (siehe «Kontraindikationen»).

Leberinsuffizienz

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} von Vardenafil um 17% bzw. 22% erhöht.

Im Vergleich mit gesunden Probanden waren bei Patienten mit mässigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh B) die mittlere AUC um das 2,6-Fache und C_{max} von Vardenafil um das 2,3-Fache erhöht.

Die Pharmakokinetik von Vardenafil bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wurde nicht untersucht (siehe «Kontraindikationen»).

Präklinische Daten

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

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel soll nur bis zu dem mit «EXP» bezeichneten Verfalldatum verwendet werden.

Lagerungshinweise

Nicht über 30 °C lagern.

Zulassungsnummer

56190 (Swissmedic).

Zulassungsinhaber

Bayer (Schweiz) AG, 8045 Zürich.

Stand der Information

September 2009.