

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Levitra 5 mg, 10 mg, 20 mg comprimés pelliculés Vardénafil (monochlorhydrate trihydraté)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Levitra 5 mg / 10 mg / 20 mg comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Levitra 5 mg comprimé pelliculé : chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de vardénafil (5,926 mg de vardénafil de monochlorhydrate trihydraté)

Levitra 10 mg comprimé pelliculé : chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de vardénafil (11,852 mg de vardénafil de monochlorhydrate trihydraté)

Levitra 20 mg comprimé pelliculé : chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de vardénafil (23,705 mg de vardénafil de monochlorhydrate trihydraté)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « *Liste des excipients* ».

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Levitra comprimé pelliculé : rond, de couleur orange et portant la « croix » BAYER d'un côté

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indication(s)

Traitement de la dysfonction érectile (incapacité à atteindre ou maintenir une érection suffisante pour une relation sexuelle satisfaisante).

4.2 Posologie et mode d'administration

4.2.1 Mode d'administration

Levitra comprimé pelliculé peut être pris avec ou sans nourriture.

4.2.2 Schéma posologique

La dose de charge recommandée est d'un comprimé pelliculé de 10 mg de Levitra pris si nécessaire environ 25 à 60 minutes avant la relation sexuelle.

Selon l'efficacité et la tolérance, la dose peut être augmentée à un comprimé pelliculé de 20 mg de Levitra ou réduite à un comprimé pelliculé de 5 mg de Levitra.

La dose quotidienne maximale recommandée est d'un comprimé pelliculé de 20 mg de Levitra.

La fréquence de dose maximale recommandée est d'une fois par jour.

Dans des essais cliniques, Levitra s'est révélé efficace lorsqu'il est pris jusqu'à 4 à 5 heures avant la relation sexuelle.

Une stimulation sexuelle est requise pour une réponse naturelle au traitement (voir rubrique 5.1 « *Propriétés pharmacodynamiques* »).

4.2.3 Informations supplémentaires sur les populations spéciales

➤ **Patients âgés**

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés.

➤ **Patients souffrant d'insuffisance hépatique**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère, classée Child-Pugh A.

Comme la clairance du vardénafil est réduite chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée, classée Child-Pugh B, une dose de charge d'un comprimé pelliculé de 5 mg de Levitra est recommandée, laquelle peut ensuite être portée jusqu'à une dose maximale d'un comprimé pelliculé de 10 mg de Levitra, selon la tolérance et l'efficacité.

➤ **Patients souffrant d'insuffisance rénale**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère (ClCr > 50-80 ml/min), modérée (ClCr > 30-50 ml/min) ou sévère (ClCr < 30 ml/min).

La pharmacocinétique du vardénafil n'a pas été étudiée chez des patients nécessitant une dialyse. (Voir rubrique 5.2 « *Propriétés pharmacocinétiques* »).

➤ **Autres populations spéciales**

Patients utilisant de façon concomitante des inhibiteurs du CYP3A4

La posologie de Levitra comprimé pelliculé peut nécessiter un ajustement chez les patients recevant certains inhibiteurs modérés ou puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A4, comme par exemple le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le ritonavir et l'indinavir (voir rubriques 4.4 « *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* » et 4.5 « *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* »).

Une dose maximale d'un comprimé de 5 mg de Levitra ne doit pas être dépassée lorsqu'il est prescrit en association avec les inhibiteurs du CYP3A4 kétoconazole ou itraconazole à une dose de 200 mg ou moins par jour. Levitra comprimé pelliculé ne doit pas être pris avec des doses de kétoconazole ou d'itraconazole supérieures à 200 mg par jour.

Une dose maximale d'un comprimé pelliculé de 5 mg de Levitra ne doit pas être dépassée lorsqu'il est prescrit en association avec les inhibiteurs du CYP3A4 érythromycine ou clarithromycine (voir rubriques 4.4 « *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* » et 4.5 « *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* »).

L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs de la protéase du VIH tels que l'indinavir et le ritonavir, qui sont des inhibiteurs très puissants du CYP3A4, est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 « *Contre-indications* », 4.4 « *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* » et 4.5 « *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* »).

➤ Patients utilisant de façon concomitante des alpha-bloquants

Pertinente avec les effets vasodilatateurs des alpha-bloquants et du vardénafil, l'utilisation concomitante de Levitra comprimé pelliculé avec des alpha-bloquants peut conduire à une hypotension symptomatique chez certains patients. Tout traitement concomitant ne doit être initié que si le patient est stable sous son traitement alpha-bloquant (voir rubrique 4.5 « *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* »).

Levitra peut être administré à tout moment avec de l'alfuzosine ou de la tamsulosine. Avec la térazosine ou les autres alpha-bloquants, un intervalle de temps approprié entre les doses doit être envisagé lorsque Levitra est prescrit de façon concomitante (voir rubrique 4.5 « *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* »).

Chez les patients prenant déjà une dose optimale de Levitra comprimé pelliculé, le traitement alpha-bloquant doit être administré à la dose la plus basse. Une augmentation progressive de la dose d'alpha-bloquant peut être associée à une diminution de la tension artérielle chez les patients prenant un inhibiteur de la phosphodiesterase (PDE5) y compris du vardénafil.

4.3 Contre-indications

Contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Pertinents avec les effets de l'inhibition de la PDE sur la voie oxyde nitrique/cGMP, les inhibiteurs de la PDE5 peuvent renforcer les effets hypotenseurs des nitrates. Levitra est contre-indiqué chez les patients traités de façon concomitante avec des nitrates ou des donneurs d'oxyde nitrique (voir rubrique 4.5 « *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* »).

L'utilisation concomitante de Levitra avec riociguat, un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (sGC) est contre-indiquée (voir rubrique 4.5 « *Riociguat* »).

L'utilisation concomitante de Levitra avec des inhibiteurs de la protéase du VIH tels que l'indinavir ou le ritonavir est contre-indiquée, car ce sont des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubriques 4.2 « *Posologie et mode d'administration* » et 4.5 « *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* »).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant de prescrire tout traitement pour la dysfonction érectile, les médecins doivent prendre en compte l'état cardiovasculaire de leurs patients, car il existe un risque cardiaque élevé associé à l'activité sexuelle. Le vardénafil a des propriétés vasodilatatrices, pouvant entraîner une diminution légère et passagère de la tension artérielle. Les patients souffrant d'une obstruction du débit ventriculaire gauche, par exemple, sténose aortique et sténose sous-aortique hypertrophique idiopathique, peuvent être sensibles à l'action des vasodilatateurs, y compris les inhibiteurs de la PDE5.

Chez les hommes pour qui l'activité sexuelle n'est pas recommandée en raison de leur état cardiovasculaire sous-jacent, des agents pour le traitement de la dysfonction érectile ne doivent généralement pas être utilisés.

Dans une étude sur l'effet de Levitra sur l'intervalle QT réalisée chez 59 volontaires sains, des doses thérapeutiques et suprathérapeutiques de Levitra, de 10 et 80 mg respectivement, ont entraîné une augmentation de l'intervalle QTc (voir rubrique 5.1 « *Propriétés pharmacodynamiques* »). Une étude de pharmacovigilance visant à évaluer l'effet de l'association de vardénafil avec un autre médicament ayant un effet comparable sur

l'intervalle QT a montré un effet supplémentaire sur l'intervalle QT par rapport à l'un ou l'autre des médicaments pris seul (voir rubrique 5.1 « *Propriétés pharmacodynamiques* »). Ces observations doivent être prises en compte dans les décisions cliniques lors de la prescription de Levitra à des patients ayant des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QT ou à des patients prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT. Les patients prenant des médicaments anti-arythmiques de classe Ia, comme par exemple la quinidine, le procainamide, ou de classe III, comme par exemple l'amiodarone, le sotalol, ou les patients souffrant d'un allongement congénital de l'intervalle QT doivent éviter de prendre Levitra comprimé pelliculé.

Les agents pour le traitement de la dysfonction érectile doivent généralement être utilisés avec précaution chez les patients souffrant de déformation anatomique du pénis, telle qu'une angulation, une fibrose caverneuse ou une maladie de La Peyronie, ou chez les patients présentant des états pathologiques pouvant les prédisposer à un priapisme, tel que l'anémie drépanocytaire, le myélome multiple ou la leucémie.

L'innocuité et l'efficacité des associations de Levitra à d'autres traitements pour la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées. Par conséquent, l'utilisation de ces associations n'est pas recommandée.

L'innocuité de Levitra n'a pas été étudiée dans les sous-groupes de patients suivants et son utilisation n'est par conséquent pas recommandée : insuffisance hépatique sévère, néphropathie de stade terminal nécessitant une dialyse, hypotension artérielle, pression systolique au repos < 90 mmHg, antécédents récents d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde au cours des 6 derniers mois, angor instable et troubles rétiens dégénératifs héréditaires connus tels que la rétinite pigmentaire.

Une perte de vision passagère et des cas de neuropathie optique ischémique non artéritique (NOINA) ont été rapportés en relation avec la prise d'inhibiteurs de la PDE5, y compris Levitra CP. En cas de perte de vision soudaine, le patient doit arrêter de prendre Levitra et doit immédiatement consulter un médecin (voir rubrique 4.8 « *Effets indésirables* »).

L'utilisation concomitante des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4, à savoir le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, l'indinavir ou le ritonavir, pourrait entraîner une augmentation nette des concentrations plasmatiques en vardénafil.

La dose maximale d'un comprimé pelliculé de 5 mg de Levitra ne doit pas être dépassée lorsqu'il est prescrit en association avec des doses de kétoconazole et d'itraconazole \leq 200 mg. Levitra comprimé pelliculé ne doit pas être pris avec des doses de kétoconazole ou d'itraconazole > 200 mg (voir rubriques 4.2 « *Posologie et mode d'administration* » et 4.5 « *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* »).

Une dose maximale d'un comprimé pelliculé de 5 mg de Levitra ne doit pas être dépassée lorsqu'il est prescrit en association avec de l'érythromycine ou de la clarithromycine.

L'utilisation concomitante de Levitra avec l'indinavir ou le ritonavir est contre-indiquée, car ce sont des inhibiteurs très puissants du CYP3A4 (voir rubriques 4.2 « *Posologie et mode d'administration* », 4.3 « *Contre-indications* » et 4.5 « *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* »).

Tout traitement concomitant ne doit être initié que si le patient est stable sous son traitement alpha-bloquant (voir rubrique 4.5 « *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* »). Chez les patients stables sous alpha-bloquants, le traitement doit être instauré à la dose de charge la plus basse recommandée de Levitra comprimé pelliculé.

Levitra peut être administré à tout moment avec de l'alfuzosine ou de la tamsulosine. Avec la térazosine ou les autres alpha-bloquants, un intervalle de temps approprié entre les doses doit être envisagé lorsque Levitra CP est prescrit de façon concomitante (voir rubrique 4.5 « *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* »).

Chez les patients prenant déjà une dose optimale de Levitra CP, le traitement alpha-bloquant doit être administré à la dose de charge la plus basse. Une augmentation progressive de la dose d'alpha-bloquant peut être associée à une diminution de la tension artérielle chez les patients prenant un inhibiteur de la PDE5, y compris Levitra CP.

Le vardénafil n'a pas été administré chez des patients souffrant de troubles hémorragiques ou d'un ulcère gastroduodéal actif significatif. Par conséquent, le vardénafil ne doit être administré à ces patients qu'après avoir évalué avec précaution les risques et bénéfices.

Chez les êtres humains, Levitra n'a pas d'effet sur le temps de saignement seul ou avec de l'acide acétylsalicylique.

L'association d'héparine et de vardénafil n'a pas eu d'effet sur le temps de saignement chez les rats, mais cette interaction n'a pas été étudiée chez les êtres humains.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

4.5.1 Nitrates, donneurs d'oxyde nitrique

Aucune potentialisation de l'effet hypotenseur de la nitroglycérine sublinguale à 0,4 mg n'a été observée lorsque Levitra 10 mg CP a été administré à divers intervalles de temps, allant de 24 h à 1 h, avant la dose de nitroglycérine dans une étude réalisée chez 18 volontaires sains de sexe masculin.

L'effet hypotenseur des nitrates sublinguaux à 0,4 mg, pris 1 et 4 heures après l'administration de Levitra 20 mg CP, a été potentialisé chez des sujets sains d'un âge moyen. Ces effets n'ont pas été observés lorsque Levitra 20 mg comprimé pelliculé a été pris 24 heures avant la nitroglycérine.

Cependant, il n'existe aucune information sur les éventuels effets hypotenseurs du vardénafil lorsqu'il est administré en association avec des nitrates chez les patients, et par conséquent, l'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3 « *Contre-indications* »).

4.5.2 Inhibiteurs du CYP

Le vardénafil est principalement métabolisé par les enzymes hépatiques via le CYP3A4, avec une certaine contribution des isoformes CYP3A5 et CYP2C9. Par conséquent, les inhibiteurs de ces enzymes peuvent réduire la clairance du vardénafil.

La cimétidine, 400 mg deux fois par jour, inhibiteur non spécifique du cytochrome P450, n'a eu aucun effet sur l'ASC et la C_{\max} du vardénafil lorsqu'elle a été co-administrée avec Levitra 20 mg comprimé pelliculé à des volontaires sains.

L'érythromycine, 500 mg trois fois par jour, inhibiteur du CYP3A4, a entraîné une multiplication par 4 (300 %) de l'ASC du vardénafil et une multiplication par 3 (200 %) de la C_{\max} lorsqu'elle a été administrée avec Levitra 5 mg comprimé pelliculé à des volontaires sains.

Le kétoconazole, 200 mg, inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une multiplication par 10 (900 %) de l'ASC du vardénafil et une multiplication par 4 (300 %) de la C_{\max} lorsqu'il a été co-administré avec Levitra 5 mg comprimé pelliculé à des volontaires sains.

L'indinavir, 800 mg trois fois par jour, inhibiteur de la protéase du VIH, a entraîné une multiplication par 16 (1 500 %) de l'ASC du vardénafil et une multiplication par 7 (600 %) de la C_{\max} lorsqu'il a été co-administré avec Levitra 10 mg comprimé pelliculé. Vingt-quatre heures après la co-administration, les concentrations plasmatiques en vardénafil étaient d'environ 4 % de la concentration plasmatique maximale en vardénafil (C_{\max}).

Le ritonavir, 600 mg deux fois par jour, inhibiteur de la protéase du VIH et inhibiteur très puissant du CYP3A4, qui inhibe également le CYP2C9, a entraîné une multiplication par 49 de l'ASC₀₋₂₄ du vardénafil et une multiplication par 13 de la C_{\max} lorsqu'il a été co-administré avec Levitra 5 mg comprimé pelliculé. Le ritonavir a significativement prolongé la demi-vie du vardénafil à 25,7 heures.

Alpha-bloquants

Comme la monothérapie par alpha-bloquant peut entraîner une diminution marquée de la tension artérielle, tout spécialement une hypotension orthostatique et une syncope, des études sur les interactions ont été réalisées avec Levitra comprimé pelliculé.

Une hypotension, dans certains cas symptomatique, a été rapportée chez un nombre significatif de sujets suite à la co-administration de Levitra comprimé pelliculé chez des volontaires sains normotendus avec titration forcée, sur une période de 14 jours ou moins, jusqu'à des doses élevées des alpha-bloquants tamsulosine ou térazosine.

Lorsque Levitra comprimé pelliculé a été administré à des doses de 5 mg, 10 mg ou 20 mg dans le contexte d'un traitement stable par tamsulosine, il n'y a eu aucune diminution supplémentaire maximale moyenne cliniquement pertinente de la tension artérielle. Lorsque Levitra 5 mg comprimé pelliculé a été simultanément administré avec 0,4 mg de tamsulosine, 2 des 21 patients ont présenté une pression systolique debout < 85 mmHg. Lorsque Levitra 5 mg comprimé pelliculé a été administré 6 heures après la tamsulosine, 2 des 21 patients ont présenté une pression systolique debout < 85 mmHg.

Parmi les sujets traités par térazosine, une hypotension (pression systolique debout < 85 mmHg) a été observée plus fréquemment lorsque le vardénafil et la térazosine ont été administrés pour atteindre une C_{\max} simultanée que lorsque les doses étaient administrées avec un intervalle de 6 heures entre les C_{\max} . Comme ces études ont été réalisées chez des volontaires sains, après une titration forcée de l'alpha-bloquant à des doses élevées, elles peuvent avoir une pertinence clinique limitée.

Trois études sur les interactions ont été réalisées avec Levitra comprimé pelliculé chez des patients souffrant d'hyperplasie prostatique bénigne (HPB) sous traitement stable par alpha-bloquant, traitement composé d'alfuzosine, de tamsulosine ou de térazosine.

Levitra comprimé pelliculé, 5 mg ou 10 mg, a été administré quatre heures après l'alfuzosine. L'intervalle de quatre heures a été choisi pour susciter une interaction potentielle maximale. Aucune réduction supplémentaire maximale moyenne cliniquement pertinente de la tension artérielle n'a été observée pendant l'intervalle de 10 heures après l'administration de Levitra comprimé pelliculé 4 heures après l'alfuzosine. Deux patients, l'un ayant reçu Levitra 5 mg comprimé pelliculé et l'autre Levitra 10 mg comprimé pelliculé, ont présenté des réductions par rapport au début d'étude de la pression systolique debout > 30 mmHg. Aucun cas de pression systolique debout < 85 mmHg n'a été observé pendant cette étude. Quatre patients, l'un traité par le placebo, deux par Levitra 5 mg comprimé pelliculé et l'un par Levitra 10 mg

comprimé pelliculé, ont rapporté des étourdissements. Sur la base de ces résultats, aucun espacement entre l'administration de l'alfuzosine et celle de Levitra n'est nécessaire.

Dans une étude ultérieure réalisée chez des patients souffrant d'HPB, lorsque Levitra 10 mg et 20 mg comprimé pelliculé a été simultanément administré avec 0,4 ou 0,8 mg de tamsulosine, aucun cas de pression systolique debout < 85 mmHg n'a été observé. Sur la base de ces résultats, aucun espacement entre l'administration de la tamsulosine et celle de Levitra n'est nécessaire.

Lorsque Levitra 5 mg comprimé pelliculé a été simultanément administré avec 5 ou 10 mg de térazosine, l'un des 21 patients a présenté une hypotension orthostatique symptomatique. Aucune hypotension n'a été observée lorsque Levitra comprimé pelliculé a été administré 6 heures après la térazosine. Cela doit être pris en compte lors de la décision d'un intervalle de temps entre les doses de Levitra et de térazosine. Aucun cas de syncope n'a été observé dans cette étude ou dans les précédentes études avec l'alfuzosine ou la térazosine.

Tout traitement concomitant ne doit être initié que si le patient est stable sous son traitement alpha-bloquant. Chez les patients stables sous alpha-bloquants, Levitra doit être administré à la dose de charge la plus basse recommandée. Levitra peut être administré à tout moment avec de l'alfuzosine ou de la tamsulosine. Avec la térazosine ou les autres alpha-bloquants, un intervalle de temps approprié entre les doses doit être envisagé lorsque Levitra est prescrit de façon concomitante (voir rubrique 4.4 « *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* »).

Chez les patients prenant déjà une dose optimale de Levitra comprimé pelliculé, le traitement alpha-bloquant doit être administré à la dose la plus basse. Une augmentation progressive de la dose d'alpha-bloquant peut être associée à une diminution de la tension artérielle chez les patients prenant un inhibiteur de la PDE5, y compris du vardénafil.

4.5.3 Riociguat

Les modèles animaux ont montré un effet hypotenseur systémique additif lorsque l'on associait le riociguat au sildénafil ou au vardénafil. Dans certains cas, l'augmentation de la dose de sildénafil ou de vardénafil a entraîné une diminution plus que proportionnelle de la pression artérielle systémique.

Dans une étude exploratoire, des doses uniques de riociguat administrées à des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) traités par sildénafil ont montré des effets hémodynamiques additifs. Un taux plus élevé d'abandons, principalement dus à une hypotension, a été observé chez les patients atteints d'HAP traités par une association de sildénafil et de riociguat par rapport à ceux traités par sildénafil seul.

L'utilisation concomitante de Levitra et de riociguat, un stimulateur de la sGC, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3 « *Contre-indications* »).

4.5.4 Autres facteurs

L'absence d'interaction pharmacocinétique a été démontrée lorsque Levitra 20 mg comprimé pelliculé a été co-administré à des patients recevant 0,375 mg de digoxine, à l'état d'équilibre, une fois tous les deux jours pendant 14 jours. Il n'y a pas eu de preuves selon lesquelles la pharmacocinétique du vardénafil a été altérée par la co-administration de digoxine.

Des doses uniques d'un anti-acide, hydroxyde de magnésium/hydroxyde d'aluminium, n'ont pas affecté l'ASC ou la C_{max} du vardénafil.

La biodisponibilité de Levitra 20 mg comprimé pelliculé n'a pas été affectée par la co-administration de 150 mg deux fois par jour de ranitidine, un antagoniste des récepteurs H2.

Levitra 10 et 20 mg comprimé pelliculé n'a pas influencé le temps de saignement lorsqu'il était administré seul ou en association avec de l'acide acétylsalicylique à faible dose (2 comprimés de 81 mg).

Levitra 20 mg comprimé pelliculé n'a pas potentialisé les effets hypotenseurs de l'alcool à 0,5 g/kg de masse corporelle. La pharmacocinétique du vardénafil n'a pas été altérée.

Des données issues d'études de pharmacocinétique de phase III réalisées sur la population n'ont révélé aucun effet significatif de l'acide acétylsalicylique, des inhibiteurs de l'ECA, des bêtabloquants, des inhibiteurs faibles du CYP3A4, des diurétiques et des médicaments pour le traitement du diabète (sulfonylurées et metformine) sur la pharmacocinétique du vardénafil.

Aucune interaction pharmacologique (temps de Quick et facteurs de coagulation II, VII et X, par exemple) n'a été démontrée lorsque 25 mg de warfarine ont été co-administrés avec Levitra 20 mg comprimé pelliculé. La pharmacocinétique du Vardénafil n'a pas été affectée par la co-administration de warfarine.

Aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique pertinente n'a été démontrée lorsque Levitra 20 mg comprimé pelliculé a été co-administré avec 30 ou 60 mg de nifédipine. Par rapport à un placebo, Levitra comprimé pelliculé a entraîné des réductions supplémentaires moyennes de la tension artérielle de 5,9 mmHg et 5,2 mmHg pour la pression systolique et diastolique en décubitus dorsal, respectivement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Sans objet

4.7 Effets indésirables

Lorsque les comprimés de Levitra ont été pris conformément aux recommandations, les effets indésirables suivants ont été rapportés dans des essais cliniques contrôlés contre placebo :

Tableau NN* : Effets indésirables rapportés par ≥ 1 % des patients traités avec les comprimés de vardénafil et plus fréquents sous médicament que sous placebo dans les essais contrôlés.

Classe des systèmes d'organes	Effet indésirable Entité médicale (EM)	Vardénafil (N = 9 155)	Placebo (N = 5 500)
Affections du système nerveux	MAUX DE TÊTE	11,1 %	2,7 %
	ÉTOURDISSEMENTS	1,4 %	0,8 %
Affections vasculaires	VASODILATATION	9,6 %	1,1 %
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	CONGESTION NASALE	4,2 %	0,7 %
	CONGESTION SINUSALE	1,1 %	0,6 %
Affections gastro-	DYSPEPSIE	2,5 %	0,4 %

intestinales	DIARRHÉE	1,1 %	1,0 %
	DOULEURS GASTRO- ABDOMINALES ET INTESTINALES	1,3 %	0,4 %
	NAUSÉES	1,1 %	0,5 %
	DOULEUR DORSALE	1,3 %	1,0 %
Affections musculo- squelettiques et systémiques	AUGMENTATION DU TONUS MUSCULAIRE ET CRAMPES	1,1 %	0,6 %
	AUGMENTATION DE LA CRÉATINE PHOSPHOKINASE (CPK)	1,2 %	0,8 %

4.7.1 Résumé du profil de sécurité

4.7.2 Tableau récapitulatif des effets indésirables

Tous les essais cliniques (EI)

Les fréquences des EI rapportés avec Levitra sont récapitulées dans le tableau ci-dessous. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Les EI identifiés uniquement en phase de pharmacovigilance et dont la fréquence ne peut être estimée sont répertoriés sous « fréquence indéterminée ».

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés chez des patients dans tous les essais cliniques dans le monde entier et qui sont rapportés comme liés au médicament chez $\geq 0,1$ % des patients ou rares et qui sont considérés comme graves

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations				CONJONCTIVITE
Affections du système immunitaire			ŒDÈME ALLERGIQUE ET ANGIO-ŒDÈME	RÉACTION ALLERGIQUE
Affections psychiatriques			TROUBLES DU SOMMEIL	
Affections du système nerveux	MAUX DE TÊTE	ÉTOURDISSEMENTS	PARESTHÉSIE ET DYSESTHÉSIE SOMNOLENCE	SYNCOPE AMNÉSIE CRISE D'ÉPILEPSIE

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections oculaires, y compris investigations s'y rapportant			TROUBLES VISUELS HYPERHÉMIE OCULAIRE DYSCHROMATOPSIE DOULEUR OCULAIRE ET GÈNE OCULAIRE PHOTOPHOBIE	AUGMENTATION DE LA PRESSION INTRA-OCULAIRE
Affections de l'oreille et du labyrinthe			ACOUPHÈNES VERTIGES	
Affections cardiaques, y compris investigations s'y rapportant			PALPITATIONS TACHYCARDIE	ANGOR INFARCTUS DU MYOCARDE TACHYARYTHMIES VENTRICULAIRES
Affections vasculaires, y compris investigations s'y rapportant		VASODILATATION		HYPOTENSION
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		CONGESTION NASALE	DYSPNÉE CONGESTION SINUSALE	
Affections gastro-intestinales, y compris investigations s'y rapportant		DYSPEPSIE	NAUSÉES DOULEURS GASTRO-ABDOMINALES ET INTESTINALES SÉCHERESSE BUCCALE DIARRHÉES REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN GASTRITE VOMISSEMENTS	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections hépatobiliaires			AUGMENTATION DES TRANSAMINASES	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			ÉRYTHÈME ÉRUPTION CUTANÉE	
Affections musculo-squelettiques et systémiques, y compris investigations s'y rapportant			DOULEUR DORSALE AUGMENTATION DE LA CRÉATINE PHOSPHOKINASE AUGMENTATION DU TONUS MUSCULAIRE ET CRAMPES MYALGIE	
Affections des organes de reproduction et du sein			AUGMENTATION DE L'ÉRECTION	PRIAPISME
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			SENSATION DE MAL-ÊTRE	DOULEUR THORACIQUE

Pharmacovigilance

Un infarctus du myocarde (IM) a été rapporté dans l'association temporelle d'utilisation de vardénafil et d'activité sexuelle, mais il est impossible de déterminer si l'IM est directement lié au vardénafil ou à l'activité sexuelle, à la maladie cardiovasculaire sous-jacente du patient ou à une combinaison de ces facteurs.

Une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique, cause de baisse de la vision comprenant une perte permanente de la vision, a été rapportée rarement après la commercialisation en association temporelle avec l'utilisation d'inhibiteurs de la PDE5, y compris Levitra. La plupart, bien que pas tous, de ces patients présentaient des facteurs de risque anatomiques ou vasculaires sous-jacents de développement de NOIANA, y compris : rapport cupule/disque abaissé (« crowded disc » en anglais), âge > 50 ans, diabète, hypertension, coronaropathie, hyperlipidémie et tabagisme. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements sont directement liés à l'utilisation des inhibiteurs de la PDE5, aux facteurs de risque vasculaires sous-jacents du patient ou aux défauts anatomiques, à une combinaison de ces facteurs ou à d'autres facteurs.

Des troubles visuels, y compris une perte de vision, passagère ou permanente, ont rarement été rapportés après la commercialisation en association temporelle avec l'utilisation des inhibiteurs de la PDE5, y compris Levitra. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements sont directement liés à l'utilisation des inhibiteurs de la PDE5, aux facteurs de risque vasculaires sous-jacents du patient ou à d'autres facteurs.

Une surdité soudaine ou une perte auditive a été rapportée dans un petit nombre de cas issus d'essais cliniques et de la pharmacovigilance avec l'utilisation de tous les inhibiteurs de la PDE5, y compris Levitra. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements sont directement liés à l'utilisation de Levitra, aux facteurs de risque sous-jacents de perte auditive, à une combinaison de ces facteurs ou à d'autres facteurs.

4.8 Surdosage

Dans des études réalisées chez des volontaires avec une seule dose, le vardénafil a été testé avec des doses jusqu'à 120 mg par jour maximum. Les doses uniques de vardénafil allant jusqu'à 80 mg et les doses multiples de vardénafil allant jusqu'à 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines ont été tolérées sans entraîner d'effets indésirables graves.

Lorsque 40 mg de vardénafil ont été administrés deux fois par jour, des cas de douleur dorsale sévère ont été observés. Cependant, aucune toxicité musculaire ni neurologique n'a été identifiée.

En cas de surdosage, des mesures de soutien standard doivent être prises si nécessaire. La dialyse rénale ne devrait pas accélérer la clairance car le vardénafil est hautement lié aux protéines plasmatiques et n'est pas significativement éliminé dans l'urine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Classe pharmacothérapeutique : médicament utilisé pour le traitement de la dysfonction érectile

Code ATC : G04BE09

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

L'érection est un processus hémodynamique se basant sur la relaxation du muscle lisse des corps caverneux et de leurs artérioles associées. Pendant la stimulation sexuelle, à partir des terminaisons nerveuses des corps caverneux, de l'oxyde nitrique (ON) est libéré, activant la guanylate cyclase enzymatique qui entraîne une augmentation de la concentration en guanosine monophosphate cyclique (cGMP) dans les corps caverneux. À son tour, cela déclenche la relaxation du muscle lisse, permettant une augmentation du flux sanguin dans le pénis. La concentration en cGMP est régulée par la vitesse de synthèse via la guanylate cyclase d'une part, et par la vitesse de dégradation via les phosphodiésterases (PDE) hydrolysant la cGMP d'autre part.

La principale PDE dans les corps caverneux humains est la phosphodiésterase de type 5 (PDE5) spécifique à la cGMP.

En inhibant la PDE5, l'enzyme responsable de la dégradation de la cGMP dans les corps caverneux, le vardénafil améliore significativement l'effet de l'ON endogène, localement libéré dans les corps caverneux lors de la stimulation sexuelle. L'inhibition de la PDE5 par le vardénafil conduit à l'augmentation des concentrations en cGMP dans les corps caverneux, ce qui entraîne la relaxation du muscle lisse et l'augmentation du flux sanguin dans les corps caverneux.

Le vardénafile potentialise ainsi la réponse naturelle à la stimulation sexuelle.

Des essais sur des préparations enzymatiques purifiées ont révélé que le vardénafile est un inhibiteur très puissant et hautement sélectif de la PDE5, avec une CI50 pour la PDE5 humaine de 0,7 nM.

L'effet inhibiteur du vardénafile est plus puissant sur la PDE5 que sur les autres phosphodiésterases connues (> 15 fois par rapport à la PDE6, > 130 fois par rapport à la PDE1, > 300 fois par rapport à la PDE11 et > 1 000 fois par rapport aux PDE2, 3, 4, 7, 8, 9 et 10). *In vitro*, le vardénafile entraîne une élévation de la cGMP dans les corps caverneux humains isolés, ce qui entraîne la relaxation des muscles.

Chez des lapins conscients, le vardénafile entraîne une érection, dépendant de la synthèse de l'oxyde nitrique endogène et est potentialisé par des donneurs d'oxyde nitrique.

5.1.1 Mécanisme d'action

Dans une étude contrôlée contre placebo, utilisant Rigiscan pour la mesure de la rigidité, 20 mg de vardénafile ont entraîné des érections suffisantes pour la pénétration (≥ 60 % de rigidité par Rigiscan) chez certains hommes dès 15 minutes. La réponse globale de ces sujets au vardénafile est devenue statistiquement significative par rapport au placebo 25 minutes après la dose.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

5.2.1 Absorption

Le vardénafile est rapidement absorbé après l'administration par voie orale. La C_{max} est atteinte dès 15 minutes, dans 90 % du temps la C_{max} est atteinte dans les 30 à 120 minutes (médiane de 60 minutes) après l'administration par voie orale de la dose à jeun.

En raison d'un effet considérable de premier passage, la biodisponibilité orale absolue moyenne est d'environ 15 %.

Après une dose par voie orale de vardénafile, l'ASC et la C_{max} augmentent presque proportionnellement à la dose sur la gamme de doses recommandée (5-20 mg).

Lorsque le vardénafile est pris lors d'un repas riche en graisses (contenant 57 % de graisses), la vitesse d'absorption est réduite avec une augmentation du T_{max} médian de 60 minutes et une réduction moyenne de la C_{max} de 20 %. L'ASC du vardénafile n'était pas affectée. Après un repas normal (contenant 30 % de graisses), les paramètres pharmacocinétiques du vardénafile (C_{max} , T_{max} et ASC) n'ont pas du tout été affectés.

Sur la base de ces résultats, le vardénafile peut être pris avec ou sans nourriture.

5.2.2 Distribution

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (V_{ss}) pour le vardénafile est de 208 l, indiquant une distribution dans les tissus.

Le vardénafile et son principal métabolite circulant (M1) sont hautement liés aux protéines plasmatiques, à hauteur d'environ 95 % pour la substance mère ou le M1. Cette liaison protéinique est réversible et indépendante des concentrations totales en médicament.

Selon des mesures du vardénafile dans le sperme de sujets sains 90 minutes après l'administration de la dose, pas plus de 0,00012 % de la dose administrée est apparu dans le sperme.

5.2.3 Métabolisme / Biotransformation

Le vardénafil est principalement métabolisé par les enzymes hépatiques via le CYP3A4, avec une certaine contribution des isoformes CYP3A5 et CYP2C9.

La demi-vie d'élimination du métabolite M1, le principal métabolite circulant chez l'être humain, se trouve entre 3 et 5 heures, ce qui est similaire à la substance mère.

Le métabolite M1 est le produit de la désacétylation au niveau du fragment pipérazine du vardénafil, et est soumis à un autre métabolisme.

Le métabolite M1, sous la forme de son conjugué glucuronide (acide glucuronique), est retrouvé dans la circulation systémique. La concentration plasmatique de M1 non glucuronidé est environ égale à 26 % de la concentration en substance mère. Le métabolite M1 montre un profil de sélectivité envers les phosphodiésterases similaire à celui du vardénafil et une puissance inhibitrice de la PDE5 *in vitro* d'environ 28 % par rapport au vardénafil, ce qui entraîne une contribution d'efficacité d'environ 7 %.

5.2.4 Elimination / Excrétion

La clairance corporelle totale du vardénafil est de 56 l/h, avec une demi-vie terminale d'environ 4-5 heures.

Après administration orale, le vardénafil est excrété sous forme de métabolites principalement dans les selles (environ 91-95 % de la dose administrée) et dans une moindre mesure dans l'urine (environ 2-6 % de la dose administrée).

5.2.5 Linéarité / Non-linéarité

5.2.6 Informations supplémentaires sur les populations spéciales

5.2.6.1 Patients pédiatriques

5.2.6.2 Patients âgés

La clairance hépatique du vardénafil chez des volontaires sains âgés de ≥ 65 ans a été réduite par rapport aux volontaires plus jeunes, âgés de ≤ 45 ans. En moyenne, les hommes âgés prenant du vardénafil présentaient une ASC 52 % plus élevée que les hommes plus jeunes, ce qui se trouve dans la variabilité observée dans des essais cliniques.

Aucune différence globale au niveau de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes dans des essais cliniques contrôlés contre placebo.

5.2.6.3 Patients souffrant d'insuffisance hépatique

Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique variant de légère à modérée (classification de Child-Pugh A et B), la clairance du vardénafil a été réduite proportionnellement au degré de l'insuffisance hépatique.

Chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), l'ASC et la C_{\max} du vardénafil ont été multipliées par 1,2 (l'ASC a augmenté de 17 % et la C_{\max} de 22 %), par rapport à des sujets témoins sains.

Chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), l'ASC du vardénafil a été multipliée par 2,6 (160 %) et la C_{\max} par 2,3 (130 %), par rapport à des sujets témoins sains.

La pharmacocinétique du vardénafil n'a pas été étudiée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (classification de Child-Pugh C).

5.2.6.4 Patients souffrant d'insuffisance rénale

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale variant de légère ($ClCr > 50-80$ ml/min) à modérée ($ClCr > 30-50$ ml/min), les paramètres pharmacocinétiques du vardénafil étaient similaires à ceux d'un groupe témoin ayant une fonction rénale normale. Chez des volontaires souffrant d'insuffisance rénale sévère ($ClCr < 30$ ml/min), l'ASC moyenne a augmenté de 21 % et la C_{max} moyenne a diminué de 23 %, par rapport à des volontaires ne souffrant pas d'insuffisance rénale. Aucune corrélation statistiquement significative entre la clairance de la créatinine et l'exposition plasmatique au vardénafil (ASC et C_{max}) n'a été observée.

La pharmacocinétique du vardénafil n'a pas été étudiée chez des patients nécessitant une dialyse.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé : cros повідone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, silice colloïdale (anhydre).

Pelliculage : polyéthylène-glycol (macrogol 400), hypromellose (hydroxypropyl-méthylcellulose), dioxyde de titane (E171), pigment oxyde de fer jaune(E172), pigment oxyde de fer rouge (E172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 mois dans les plaquettes PP/aluminium

24 mois dans les plaquettes PVC/PVDC, 24 mois dans les flacons HDPE.

6.4 Précautions spéciales de conservation

Conserver a une température ne dépassant pas 30°C Tenir hors de portée des enfants

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes PP/aluminium : 1 x 4 comprimés

6.6 Précautions d'emploi / de manipulation

Liste I - Uniquement sur ordonnance



FABRIQUE PAR

Bayer Pharma AG

51368 Leverkusen, Allemagne

DATE DE LA REVISION DE LA NOTICE

17/05/2012 (xCCDS / Version 15)