

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Levitra 5 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg de vardénafil (sous forme de chlorhydrate trihydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés ronds, orange, marqués de la croix BAYER sur une face et "5" sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte. La dysfonction érectile correspond à l'incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection du pénis suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante.

Une stimulation sexuelle est requise pour que Levitra soit efficace.

Levitra n'est pas indiqué chez la femme.

4.2 Posologie et mode d'administration

Utilisation chez l'homme adulte

La dose recommandée est de 10 mg à prendre selon les besoins, environ 25 à 60 minutes avant toute activité sexuelle. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 20 mg ou réduite à 5 mg. La dose maximale recommandée est de 20 mg. Il est recommandé d'utiliser le médicament au maximum une fois par jour. Levitra peut être pris avec ou sans nourriture. Le délai d'action peut être retardé en cas de prise au cours d'un repas riche en graisse (voir rubrique 5.2).

Utilisation chez l'homme âgé

Puisque la clairance du vardénafil est diminuée chez les patients âgés (voir rubrique 5.2), une première dose de 5 mg doit être utilisée. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose pourra être augmentée à 10 mg et 20 mg.

Utilisation chez les enfants et adolescents

Levitra n'est pas indiqué chez les personnes de moins de 18 ans. Il n'y a pas d'indication spécifique pour l'utilisation de Levitra chez les enfants.

Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques

Une dose initiale de 5 mg doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (A et B dans la classification de Child-Pugh). En fonction de la tolérance et de l'efficacité, la dose pourra être augmentée ultérieurement. La dose maximum recommandée chez les

patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classification B de Child-Pugh) est de 10 mg (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Utilisation chez les patients insuffisants rénaux

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine < 30 ml/min), l'utilisation d'une dose de 5 mg doit être envisagée. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être augmentée à 10 mg et 20 mg.

Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments

En cas d'association avec l'érythromycine ou la clarithromycine, inhibiteurs du CYP3A4, la dose de vardénafil ne doit pas excéder 5 mg (voir rubrique 4.5).

Par voie orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

L'administration concomitante de vardénafil avec les dérivés nitrés ou les donneurs de monoxyde d'azote (comme le nitrite d'amyle) quelle que soit la forme, est contre-indiquée (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Levitra est contre indiqué chez les patients ayant une perte de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cet événement ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5 (voir rubrique 4.4).

Les médicaments utilisés dans le traitement de la dysfonction érectile ne doivent pas être utilisés chez les hommes pour qui l'activité sexuelle est déconseillée (par exemple les patients avec des troubles cardiovasculaires sévères tels que l'angor instable ou l'insuffisance cardiaque sévère [NYHA III ou IV]).

La tolérance du vardénafil n'a pas été étudiée dans les sous-groupes de patients suivants et son utilisation chez ces patients est par conséquent contre-indiquée jusqu'à ce que des informations complémentaires soient disponibles :

- insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C),
- stade terminal d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse,
- hypotension (pression artérielle < 90/50 mmHg),
- antécédent récent d'accident vasculaire cérébrale ou d'infarctus du myocarde (dans les derniers 6 mois),
- angor instable et troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine comme la rétinite pigmentaire.

L'administration concomitante de vardénafil avec les puissants inhibiteurs du CYP3A4 kétoconazole et itraconazole (forme orale) est contre-indiquée chez les hommes de plus de 75 ans.

L'utilisation concomitante de vardénafil avec des inhibiteurs de protéase anti-VIH tels que le ritonavir et l'indinavir est contre-indiquée car ce sont de très puissants inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

On pratiquera une anamnèse et un examen clinique afin de diagnostiquer la dysfonction érectile et d'en déterminer les causes sous-jacentes potentielles avant d'envisager un traitement médicamenteux.

Avant d'instaurer un traitement de la dysfonction érectile, les médecins doivent examiner la fonction cardiovasculaire de leurs patients, dans la mesure où toute activité sexuelle comporte un risque cardiaque (voir rubrique 4.3). Le vardénafile a des propriétés vasodilatatrices entraînant des diminutions légères et transitoires de la pression artérielle (voir rubrique 5.1). Les patients présentant une obstruction à l'éjection du ventricule gauche, par exemple sténose aortique, sténose sub-aortique hypertrophique idiopathique, peuvent être sensibles à l'action de vasodilatateurs dont les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.

Les médicaments pour le traitement de la dysfonction érectile doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie), ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).

La tolérance et l'efficacité de l'association du vardénafile avec d'autres traitements de la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées. Il n'est donc pas recommandé de recourir à de telles associations.

L'administration concomitante d'alpha-bloquants et de vardénafile peut entraîner, chez certains patients, une hypotension symptomatique car ce sont tous deux des vasodilatateurs. Un traitement concomitant avec le vardénafile ne pourra seulement être instauré que si le patient a été stabilisé sous son traitement par alpha-bloquant.

Chez les patients stabilisés sous traitement par alpha-bloquants, le traitement par vardénafile doit être instauré à la plus faible dose initiale recommandée, soit 5 mg. Le vardénafile peut être administré à tout moment avec la tamsulosine. Pour les autres alpha-bloquants, un intervalle de temps entre les prises doit être respecté en cas de prise concomitante du vardénafile (voir rubrique 4.5).

Chez les patients déjà traités par une dose optimale de vardénafile, le traitement par alpha-bloquants doit être initié à la plus faible dose.

Chez les patients traités par vardénafile, l'augmentation des doses d'alpha-bloquants par paliers peut entraîner une diminution supplémentaire de la pression artérielle.

L'administration concomitante de vardénafile avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 tels que l'itraconazole et le kétoconazole (forme orale) doit être évitée (voir rubrique 4.5), car des concentrations plasmatiques élevées de vardénafile sont obtenues si ces médicaments sont associés (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Une adaptation de la posologie de vardénafile, peut être nécessaire en cas d'administration concomitante avec l'érythromycine ou la clarithromycine, inhibiteurs modérés du CYP3A4 (voir rubriques 4.5 et 4.2).

La prise concomitante de jus de pamplemousse est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de vardénafile. Cette association doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Il a été démontré que la prise unique de 10 mg et 80 mg de vardénafile prolonge, respectivement, de 8 msec et 10 msec en moyenne l'intervalle QTc et que la prise unique de 10 mg de vardénafile administré en association avec 400 mg de gatifloxacine (médicament présentant un effet comparable sur l'intervalle QT), montre un effet additif de QTc de 4 msec comparé à l'utilisation de chaque médicament pris seul. L'impact clinique de ces modifications de QT est inconnu (voir rubrique 5.1).

La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue et ne peut pas être généralisée à tous les patients dans toutes les circonstances, car cela dépend des facteurs individuels de risque ainsi que des sensibilités pouvant être présents à un moment donné pour un patient donné. Les médicaments qui prolongent l'intervalle QTc, dont le vardénafile, sont fortement déconseillés chez des patients

présentant des facteurs de risque, par exemple, une hypokaliémie ; un allongement congénital de l'intervalle QT ; une administration concomitante d'anti-arythmique de Classe Ia (par exemple : quinidine, procainamide) ou de Classe III (par exemple : amiodarone, sotalol).

Des anomalies visuelles et des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) ont été rapportés à la suite de la prise de Levitra et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Le patient doit être averti qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, il doit arrêter la prise de Levitra et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4.3).

Des études *in vitro* sur les plaquettes sanguines humaines ont montré que le vardénafil n'a pas d'effet antiagrégant plaquettaire à lui seul, mais à doses élevées (supra-thérapeutiques), le vardénafil potentialise l'effet antiagrégant d'un donneur de monoxyde d'azote, le nitroprussiate de sodium. Chez l'homme, le vardénafil utilisé seul ou en association avec l'acide acétylsalicylique n'a pas d'effet sur le temps de saignement (voir rubrique 4.5). Il n'y a pas d'informations disponibles sur la tolérance du vardénafil chez les patients présentant des troubles hémorragiques ou un ulcère gastroduodéal évolutif. Aussi, chez ces patients, le vardénafil ne doit être administré qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque.

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

Effets d'autres médicaments sur le vardénafil

Etudes *in vitro* :

Le vardénafil est principalement métabolisé par les enzymes hépatiques via l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP), avec la contribution des isoformes CYP3A5 et CYP2C. Les inhibiteurs de ces isoenzymes peuvent de ce fait, diminuer la clairance du vardénafil.

Etudes *in vivo* :

L'administration concomitante de l'antiprotéase, indinavir (800 mg trois fois par jour), un puissant inhibiteur du CYP3A4, et de vardénafil (10 mg) a entraîné une augmentation de 16 fois l'AUC et de 7 fois la C_{max} du vardénafil. A 24 heures, les concentrations plasmatiques de vardénafil sont tombées à environ 4% de la concentration plasmatique maximale du vardénafil (C_{max}).

L'administration concomitante de ritonavir (600 mg 2 fois par jour) et de vardénafil 5 mg a entraîné une augmentation de 13 fois la C_{max} du vardénafil et de 49 fois l'AUC 0-24 du vardénafil. Cette interaction résulte d'une inhibition du métabolisme hépatique du Levitra par le ritonavir, très puissant inhibiteur du CYP3A4 et également inhibiteur du CYP2C9. Le ritonavir prolonge significativement la demie vie du Levitra à 25,7 heures (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante de kétoconazole (200 mg), un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de vardénafil (5 mg) a entraîné une augmentation de 10 fois l'AUC et de 4 fois la C_{max} du vardénafil (voir rubrique 4.4).

Bien que des études portant spécifiquement sur les interactions n'aient pas été conduites, on peut s'attendre à ce que l'administration concomitante d'autres puissants inhibiteurs du CYP3A4 (tels que l'itraconazole) induise une concentration plasmatique en vardénafil comparable à celle induite par le kétoconazole. L'administration concomitante de vardénafil avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que itraconazole et kétoconazole (par voie orale) doit être évitée (voir rubriques 4.3 et 4.4). Chez les hommes âgés de plus de 75 ans, l'administration concomitante de vardénafil et d'itraconazole ou de kétoconazole est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante d'érythromycine (500 mg trois fois par jour), un inhibiteur du CYP3A4, et de vardénafil (5 mg) a entraîné une augmentation de 4 fois l'AUC et de 3 fois la C_{max} du vardénafil. Bien qu'aucune étude portant spécifiquement sur les interactions n'ait été conduite, il est possible que la co-administration de clarithromycine induise un effet similaire sur l'AUC et la C_{max} du vardénafil

En cas d'utilisation concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP 3A4 tel que l'érythromycine ou la clarithromycine, une adaptation de la posologie du vardénafil peut être nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4). La cimétidine (400 mg deux fois par jour), inhibiteur non spécifique du cytochrome P450, associée au vardénafil (20 mg) chez le volontaire sain, n'a pas eu d'effet sur l'AUC et la C_{max} du vardénafil.

Le jus de pamplemousse étant un inhibiteur léger du métabolisme du CYP3A4 au niveau de la paroi intestinale, il pourrait augmenter faiblement les concentrations plasmatiques de vardénafil (voir rubrique 4.4).

La pharmacocinétique du vardénafil (20 mg) n'a pas été modifiée par l'administration concomitante d'un antagoniste-H2, la ranitidine (150 mg deux fois par jour), de digoxine, de warfarine, de glibenclamide, d'alcool (niveau d'alcool sanguin maximal moyen de 73 mg/dl) ou des doses uniques d'antiacide gastrique (hydroxyde de magnésium ou d'aluminium).

Bien que des études portant spécifiquement sur les interactions n'aient pas été conduites pour tous les médicaments, l'analyse des données pharmacocinétiques des populations n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique du vardénafil utilisé en association avec les médicaments suivants : acide acétylsalicylique, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), bêta-bloquants, inhibiteurs faibles du CYP3A4, diurétiques et antidiabétiques (sulfamides et metformine).

Effets du vardénafil sur d'autres médicaments

Il n'existe pas de données sur l'interaction du vardénafil et les inhibiteurs non-spécifiques de la phosphodiesterase, tels que la théophylline ou le dipyridamole.

Etudes in vivo

Il n'a pas été observé de potentialisation de l'effet hypotenseur de la nitroglycérine par voie sublinguale (0,4 mg) en association avec le vardénafil (10 mg) administré à des intervalles de temps variables (de 1 heure à 24 heures) avant la dose de nitroglycérine au cours d'une étude chez 18 volontaires sains de sexe masculin. Le vardénafil 20 mg a potentialisé l'effet hypotenseur des dérivés nitrés par voie sublinguale (0,4 mg) administrée 1 heure et 4 heures après la prise de vardénafil chez des sujets sains d'âge moyen. Aucun effet sur la pression artérielle n'a été observé lors de la prise de nitroglycérine 24 heures après l'administration d'une dose unique de vardénafil 20 mg. Toutefois, on ne dispose d'aucune information sur la possible potentialisation par le vardénafil de l'effet hypotenseur des dérivés nitrés. Par conséquent, leur utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Le nicorandil est une molécule hybride, activateur des canaux potassiques et dérivé nitré. En raison de la composante dérivé nitré, il peut entraîner une interaction grave avec le vardénafil.

Etant donné que l'administration d'alpha-bloquants en monothérapie peut entraîner une hypotension marquée, plus particulièrement une hypotension orthostatique et des syncopes, des études d'interactions médicamenteuses ont été menées avec le vardénafil.

Des cas d'hypotension artérielle (parfois symptomatiques) ont été observés dans deux études d'interaction chez un nombre significatif de volontaires sains normotendus, après titration forcée par alpha-bloquants (tamsulosine ou térazosine) à doses élevées, en association avec du vardénafil.

Chez les sujets traités par la térazosine, cette hypotension artérielle était plus fréquemment observée lorsque le vardénafil et la térazosine étaient donnés simultanément que lorsque les administrations étaient séparées par un intervalle de temps de 6 heures.

Sur la base de résultats d'études d'interaction réalisées avec le vardénafil chez des patients présentant une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) sous traitement stable par tamsulosine ou térazosine :

- Aucune diminution symptomatique de la pression artérielle n'a été observée chez les patients recevant un traitement stable par tamsulosine, lorsque le vardénafil était administré à des doses de 5, 10 ou 20 mg, bien que 3 des 21 patients traités par tamsulosine aient présenté des pressions artérielles systoliques transitoires inférieures à 85 mmHg.

- Un cas d'hypotension orthostatique symptomatique a été observé chez un des 21 patients traités par 5 mg de vardénafile en association simultanée à 5 ou 10 mg de térazosine. Cette hypotension n'était pas observée lorsque les administrations de 5 mg de vardénafile et de tamsulosine étaient espacées de 6 heures.

Par conséquent, un traitement concomitant par vardénafile doit être initié uniquement si le patient est stable sous traitement par alpha-bloquant. Chez ces patients, le vardénafile doit être instauré à la plus faible dose initiale recommandée, soit 5 mg. Levitra peut être administré à tout moment avec la tamsulosine. Comme pour les autres alpha-bloquants, un intervalle de temps entre les prises doit être respecté en cas de prise concomitante de vardénafile (voir rubrique 4.4).

Aucune interaction spécifique n'a été constatée en cas d'administration concomitante de vardénafile (20 mg) avec la warfarine (25 mg), substance métabolisée par le CYP2C9, ou avec la digoxine (0,375 mg).

La biodisponibilité relative du glibenclamide (3,5 mg) n'est pas modifiée par l'administration concomitante de vardénafile (20 mg). Dans une étude spécifique au cours de laquelle le vardénafile (20 mg) a été administré avec la nifédipine à libération prolongée (30 ou 60 mg) chez des patients hypertendus, il a été observé une diminution supplémentaire de la pression artérielle systolique de 6 mmHg en position couchée, et une diminution supplémentaire de 5 mmHg de la pression diastolique en position couchée, accompagnées d'une augmentation de la fréquence cardiaque de 4 bpm.

Lors d'une prise simultanée, le vardénafile (20 mg) ne potentialise pas les effets de l'alcool (concentration sanguine moyenne maximale d'alcool de 73 mg/dl) sur la pression artérielle ou la fréquence cardiaque et la pharmacocinétique du vardénafile n'est pas modifiée.

Le vardénafile (10 mg) ne potentialise pas l'allongement du temps de saignement induit par l'acide acétylsalicylique (2 x 81 mg).

4.6 Grossesse et allaitement

Levitra n'est pas indiqué chez la femme. Aucune étude avec le vardénafile n'a été réalisée chez la femme enceinte.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Comme des sensations vertigineuses et des troubles de la vision ont été rapportés au cours des études cliniques menées avec le vardénafile, les patients doivent connaître la manière dont ils réagissent au Levitra avant de conduire un véhicule, ou de manipuler des machines.

4.8 Effets indésirables

Plus de 9500 patients ont reçu Levitra au cours des essais cliniques. Les effets indésirables étaient généralement transitoires et d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus couramment rapportés chez au moins 10 % des patients sont des céphalées et des rougeurs de la face.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Classes de systèmes d'organes	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 et < 1/10)	Peu fréquents (≥ 1/1 000 et < 1/100)*	Rares (≥ 1/10 000 et < 1/1 000)*	Fréquence non connue (ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles)
Troubles du système immunitaire				Hypersensibilité	
Troubles psychiatriques				Anxiété	
Troubles du système nerveux	Céphalée	Vertige	Somnolence	Syncope Convulsions Amnésie transitoire	
Troubles oculaires incluant examens complémentaires			Augmentation des sécrétions lacrymales Troubles de la vision (incluant augmentation de la perception lumineuse) Chromatopsie Conjonctivite Vision trouble	Augmentation de la pression intraoculaire	Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique Anomalies visuelles
Affections de l'oreille et du labyrinthe					Surdité soudaine**
Troubles cardiaques incluant examens complémentaires			Tachycardie Palpitations	Angine de poitrine Ischémie myocardique	Infarctus du myocarde
Troubles vasculaires incluant examens complémentaires	Rougeurs de la face		Hypertension Hypotension Hypotension orthostatique		
Troubles respiratoires thoraciques et médiastinaux		Congestion nasale	Dyspnée Epistaxis	�d�me du larynx	
Troubles gastro-intestinaux incluant examens complémentaires		Dyspepsie Nausée	Anomalies des tests hépatiques Elévation des γ GT		
Troubles cutanées et sous-cutanées			Réaction de photosensibilité œdème de la face Rash		

Classes de systèmes d'organes	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 et < 1/10)	Peu fréquents (≥ 1/1 000 et < 1/100)*	Rares (≥ 1/10 000 et < 1/1 000)*	Fréquence non connue (ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif incluant examens complémentaires			Augmentation de la CPK (créatine phosphokinase sanguine) Myalgies Douleurs dorsales	Rigidité musculaire	
Troubles de la reproduction et mammaires				Priapisme Erections prolongées ou douloureuses	

* Pour les effets indésirables rapportés chez moins de 1% des patients, seuls sont listés ceux justifiant une attention particulière en raison de leur association possible à une maladie grave ou de leur pertinence clinique.

** Une diminution ou une perte soudaine de l'audition a été rapportée dans un petit nombre de cas lors de l'utilisation d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, dont le vardénafil, au cours d'essais cliniques et de la surveillance après commercialisation.

Rapports après commercialisation d'autres produits de la même classe : Troubles vasculaires : des événements cardiovasculaires graves tels que, hémorragies cérébrovasculaires, mort subite d'origine cardiaque, accident ischémique transitoire, angor instable et arythmie ventriculaire ont été rapportés lors de l'utilisation d'autres médicaments commercialisés de la même classe.

4.9 Surdosage

Lors d'études menées chez des volontaires sains, les doses uniques administrées allant jusqu'à 80 mg par jour ont été bien tolérées sans provoquer d'effets indésirables graves.

Le vardénafil administré à fortes doses répétées et supérieures à la posologie recommandée (40 mg deux fois par jour) a entraîné l'apparition de dorsalgies sévères. Ceci n'était associé à aucune forme de toxicité musculaire ou neurologique.

En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en œuvre selon les besoins. Une dialyse rénale ne devrait pas accélérer la clairance du produit, celui-ci étant fortement lié aux protéines plasmatiques et non éliminé de façon significative par les urines.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Médicament utilisé dans la dysfonction érectile, code ATC : G04B E09.

Le vardénafil est un traitement oral pour l'amélioration de la fonction érectile chez l'homme atteint de dysfonction érectile. Dans des conditions naturelles, c'est à dire avec une stimulation sexuelle, il restaure la fonction érectile déficiente favorisant l'afflux sanguin dans le pénis.

L'érection du pénis est un processus hémodynamique. Lors d'une stimulation sexuelle, le monoxyde d'azote est libéré. Le monoxyde d'azote active alors l'enzyme guanylate cyclase, entraînant une augmentation des concentrations de guanosine-monophosphate cyclique (GMPc) dans les corps caverneux. Il en résulte un relâchement des muscles lisses, favorisant l'afflux sanguin dans le pénis. La concentration de GMPc est régulée, à la fois par le taux de synthèse via la guanylate cyclase et par le taux de dégradation via la phosphodiesterase (PDE) hydrolysant le GMPc.

Le vardénafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), la principale forme de PDE présente dans les corps caverneux de l'homme. Le vardénafil potentialise l'effet du monoxyde d'azote endogène dans les corps caverneux en inhibant la PDE5. Lorsque le monoxyde d'azote est libéré en réponse à une stimulation sexuelle, l'inhibition de la PDE5 par le vardénafil entraîne une augmentation des taux de GMPc dans les corps caverneux. C'est pourquoi, une stimulation sexuelle est nécessaire pour que le vardénafil produise des effets pharmacologiques bénéfiques.

Des études *in vitro* ont montré que le vardénafil était plus sélectif pour la PDE5 que pour les autres isoenzymes de phosphodiesterases connues (15 fois plus que pour la PDE6, 130 fois plus que pour la PDE1, 300 fois plus que pour la PDE11, et 1000 fois plus que pour les isoenzymes PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 et PDE10).

Dans une étude de pléthysmographie pénienne (RigiScan), le vardénafil 20 mg a induit une érection suffisante pour une pénétration (60% de rigidité) chez certains hommes dès la quinzième minute suivant l'administration. La réponse globale de ces sujets au vardénafil s'est avérée statistiquement significative comparativement au placebo 25 minutes après l'administration.

Le vardénafil donne lieu à des baisses légères et transitoires de la pression artérielle qui, dans la majorité des cas, ne se traduit par aucun effet clinique. La baisse moyenne maximale de la pression artérielle systolique en position couchée, après administration de 20 mg et 40 mg de vardénafil a été respectivement de - 6,9 mmHg et de - 4,3 mmHg, comparativement au placebo. Ces baisses sont compatibles avec les effets vasodilatateurs des inhibiteurs de la PDE5, probablement en raison de l'augmentation des concentrations de GMPc dans les muscles vasculaires lisses. Le vardénafil administré à doses uniques et répétées allant jusqu'à 40 mg, n'a induit aucune modification cliniquement significative de l'ECG chez des volontaires sains de sexe masculin.

Une étude randomisée, en double aveugle, croisée, en administration unique a été conduite chez 59 volontaires sains de sexe masculin afin de comparer les effets sur l'intervalle QT du vardénafil (10 mg et 80 mg), du sildénafil (50 mg et 400 mg) et ceux d'un placebo. La moxifloxacine (400 mg) a été utilisée comme témoin interne actif. Les effets sur l'intervalle QT ont été mesurés une heure après la prise (Tmax moyen pour le vardénafil). L'objectif primaire de cette étude était d'exclure un effet supérieur à 10 msec (afin de démontrer l'absence d'effet), d'une dose unique de vardénafil 80mg administrée par voie orale, sur l'intervalle QTc par comparaison au placebo et mesuré, à l'aide de la formule de correction de Fridericia ($QTcF = QT/RR^{1/3}$), par la variation à partir de la valeur basale 1 heure après l'administration. Les résultats concernant le vardénafil ont montré une augmentation du QTc (Fridericia) de 8 msec (90% IC: 6-9) et de 10msec (90% IC : 8-11) respectivement aux doses de 10 mg et 80 mg par comparaison au placebo et une augmentation du QTci de 4 msec (90% IC : 3-6) et 6 msec (90% IC : 4-7) respectivement aux doses de 10 mg et 80 mg par comparaison au placebo, 1 heure après l'administration. Au Tmax, seule la variation moyenne du QTcF pour le vardénafil 80mg a été en dehors des limites établies dans l'étude (moyenne 10 msec, 90% IC : 8-11). En utilisant la formule de correction individuelle, aucune des valeurs ne s'est retrouvée en dehors des limites..

Une étude après commercialisation a été conduite chez 44 volontaires sains recevant, en dose unique, 10 mg de vardénafil ou 50 mg de sildénafil administré en association avec 400 mg de gatifloxacine, médicament présentant un effet comparable sur l'intervalle QT. Cette étude a montré pour le

vardénafil comme pour le sildénafil une augmentation de l'effet de QTc (Frederica) de 4 msec (vardénafil) et 5 msec (sildénafil) en comparaison à leur administration seuls. L'impact clinique de ces variations est actuellement inconnu.

Autres informations concernant les essais cliniques

Dans les essais cliniques, le vardénafil a été administré à plus de 3750 hommes souffrant de dysfonction érectile (DE) âgés de 18 à 89 ans, dont beaucoup présentaient plusieurs pathologies comorbides. Plus de 1630 patients ont été traités avec Levitra pendant 6 mois ou plus. Parmi eux, plus de 730 patients ont été traités pendant un an ou plus.

Les groupes de patients suivants étaient représentés : personnes âgées (22 %), patients souffrant d'hypertension (35 %), de diabète sucré (29 %), de cardiopathie ischémique et autres maladies cardiovasculaires (7 %), de pneumopathies chroniques (5 %), d'hyperlipidémie (22 %), de dépression (5 %), d'une prostatectomie radicale (9 %). En revanche, les groupes suivants étaient peu représentés dans les études cliniques : personnes âgées (> 75 ans – 2,4 %), et patients présentant certaines affections cardiovasculaires (voir rubrique 4.3). Aucun essai clinique n'a été conduit chez des patients souffrant de maladies du SNC (à l'exception des patients ayant une lésion médullaire), patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère, patients ayant subi une chirurgie (à l'exception d'une prostatectomie avec conservation des nerfs érecteurs), un traumatisme ou une radiothérapie pelvienne et patients présentant des troubles de la libido ou des malformations anatomiques du pénis.

Durant les études pivotales, le traitement avec le vardénafil s'est traduit par une amélioration de la fonction érectile, comparativement au placebo. Chez un petit nombre de patients, où le rapport sexuel est intervenu jusqu'à 4 à 5 heures après l'administration de vardénafil, le taux de succès a constamment été supérieur à celui constaté avec le placebo pour ce qui concerne la pénétration et le maintien de l'érection.

Au cours des études à dose fixe chez une large population d'hommes souffrant de dysfonction érectile, le taux de pénétration réussie (SEP2) a été de 68 % (5 mg), 76 % (10 mg) et 80 % (20 mg), comparativement au placebo (49 %) sur une durée d'étude de 3 mois. Dans cette large population atteinte de dysfonction érectile, la proportion de patients capables de maintenir leurs érections (SEP3) a été de 53 % (5 mg), 63 % (10 mg) et 65 % (20 mg) comparativement au placebo (29 %).

En cumulant les données issues des principales études cliniques d'efficacité, la proportion de patients sous vardénafil ayant obtenu avec succès une pénétration était répartie de la manière suivante : troubles érectiles psychogènes (77-87 %), troubles érectiles mixtes (69-83 %), troubles érectiles organiques (64-75 %), personnes âgées (52-75 %), cardiopathie ischémique (70-73 %), hyperlipidémie (62-73 %), pneumopathie chronique (74-78 %), dépression (59-69 %), patients sous traitement antihypertenseur concomitant (62-73 %).

Au cours d'une étude clinique chez des patients diabétiques, le vardénafil à la dose de 10 mg et 20 mg a significativement amélioré le score du domaine de la fonction érectile, la capacité à obtenir et à maintenir une érection suffisamment longue pour permettre un rapport sexuel et une rigidité pénienne comparativement au placebo. Les taux de réponse concernant l'obtention et le maintien de l'érection ont été de 61 % et 49 % avec 10 mg et de 64 % et 54 % avec 20 mg de vardénafil, comparativement à 36 % et 23 % avec le placebo, chez les patients parvenus au terme des trois mois de traitement.

Au cours d'une étude clinique chez des patients ayant subi une prostatectomie, le vardénafil à la dose de 10 et 20 mg a significativement amélioré le score du domaine de la fonction érectile, la capacité à obtenir et à maintenir une érection suffisamment longue pour permettre un rapport sexuel et une rigidité pénienne comparativement au placebo. Les taux de réponse concernant l'obtention et le maintien de l'érection ont été de 47 % et 37 % avec 10 mg et de 48 % et 34 % avec 20 mg de vardénafil comparativement à 22 % et 10 % avec le placebo, chez les patients parvenus au terme des trois mois de traitement.

Au cours d'une étude clinique réalisée à doses variables chez des patients présentant une lésion médullaire, le vardénafil a amélioré de façon significative le score du domaine de la fonction érectile,

la capacité à obtenir et à maintenir une érection suffisamment longue pour permettre un rapport sexuel et la rigidité pénienne, par rapport au placebo. Le nombre de patients pour lesquels le score du domaine IIEF s'est normalisé (>26) était de 53% avec le vardénafile comparativement à 9% avec le placebo. Les taux de réponse concernant l'obtention et le maintien de l'érection ont été de 76% et 59% avec le vardénafile comparativement à 41% et 22% avec le placebo, chez les patients parvenus au terme des trois mois de traitement. Ces différences étaient cliniquement et statistiquement significatives ($p < 0.001$).

La tolérance et l'efficacité du vardénafile se maintenaient dans les études à long terme.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le vardénafile est rapidement absorbé. Chez certains patients, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes à peine 15 minutes après administration orale. Toutefois, dans 90% des cas, les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en 30 à 120 minutes (médiane : 60 minutes) après administration orale chez un sujet à jeun. La biodisponibilité orale absolue est de 15% en moyenne. Après administration orale de vardénafile, l'augmentation de l'AUC et de la C_{max} est proportionnelle à la dose sur l'intervalle recommandé (de 5 à 20 mg).

Lorsque le vardénafile est pris avec un repas riche en graisse (contenant 57 % de matières grasses), la vitesse d'absorption est diminuée, avec un allongement médian du T_{max} de 1 heure et une baisse moyenne de la C_{max} de 20%. L'AUC du vardénafile n'est pas modifiée. Après un repas contenant 30% de matières grasses, les caractéristiques de l'absorption du vardénafile (t_{max} , C_{max} , et AUC) sont inchangées comparativement à son administration à jeun.

Distribution

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre du vardénafile est de 208 l, ce qui suggère une distribution tissulaire. Le vardénafile et son principal métabolite circulant (M1) sont fortement liés aux protéines plasmatiques (environ 95% pour le vardénafile ou M1). Pour le vardénafile ainsi que pour M1, la liaison aux protéines est indépendante des concentrations médicamenteuses totales.

Chez des volontaires sains recevant du vardénafile, moins de 0,00012% de la dose administrée se retrouvait dans l'éjaculat obtenu 90 minutes après l'administration.

Métabolisme

Le vardénafile est principalement métabolisé par métabolisme hépatique via l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP) avec la contribution des isoformes CYP3A5 et CYP2C.

Chez l'homme, le principal métabolite circulant (M1) est produit par N-déséthylation du vardénafile et est ensuite lui-même métabolisé ; sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 4 heures. Une partie de ce métabolite M1 se retrouve sous forme glucuronocconjuguée dans la circulation systémique. Le profil de sélectivité de ce métabolite M1 pour les phosphodiesterases est similaire à celui du vardénafile ; *in vitro*, sa puissance d'inhibition vis-à-vis de la phosphodiesterase de type 5 équivaut à environ 28 % de celle du vardénafile, contribuant ainsi à hauteur d'environ 7 % à l'efficacité du médicament.

Élimination

Le coefficient d'épuration totale du vardénafile est de 56 l/h ; la demi-vie d'élimination terminale qui en résulte est de l'ordre de 4 à 5 heures. Après administration orale, le vardénafile est éliminé sous forme de métabolites, principalement dans les fèces (environ 91-95% de la dose administrée) et, dans une moindre mesure, dans les urines (environ 2-6% de la dose administrée).

Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers

Sujets âgés

Chez des volontaires sains âgés de 65 ans et plus, la clairance hépatique du vardénafil était diminuée par rapport à celle observée chez des volontaires sains plus jeunes (âgés de 18 - 45 ans). En moyenne, les hommes âgés présentaient une AUC du vardénafil augmentée de 52 % et une C_{max} augmentée de 34 % par rapport à celle des hommes plus jeunes (voir rubrique 4.2).

Insuffisants rénaux

Chez les volontaires présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine : 30 - 80 ml/min), le profil pharmacocinétique du vardénafil était comparable à celui d'un groupe témoin ayant une fonction rénale normale. Chez les volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'AUC moyenne était augmentée de 21 % et la C_{max} moyenne diminuée de 23 % par rapport aux volontaires sans insuffisance rénale. Aucune corrélation statistiquement significative n'a été observée entre la clairance de la créatinine et l'exposition au vardénafil (AUC et C_{max}) (voir rubrique 4.2). Les caractéristiques pharmacocinétiques du vardénafil n'ont pas été étudiées chez les patients nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.3).

Insuffisants hépatiques

Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (A et B dans la classification de Child-Pugh), la clairance du vardénafil était diminuée proportionnellement au degré de l'atteinte hépatique. Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (A dans la classification de Child-Pugh), l'AUC et la C_{max} moyennes du vardénafil étaient augmentées de 17 % et 22 % respectivement, comparativement aux sujets sains. Chez les patients avec insuffisance modérée (B dans la classification de Child-Pugh), l'AUC et la C_{max} moyennes étaient augmentées de 160 % et de 133 % respectivement, comparativement aux sujets sains (voir rubrique 4.2). Les caractéristiques pharmacocinétiques du vardénafil n'ont pas été étudiées chez les insuffisants hépatiques sévères (C dans la classification de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme sur la base d'études habituelles de pharmaco-toxicologie, toxicologie chronique, génotoxicité, carcinogénicité et toxicologie de la reproduction.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu :

crospovidone
stéarate de magnésium
cellulose microcristalline
silice colloïdale anhydre

Pelliculage :

macrogol 400
hypromellose
dioxyde de titane (E171)
oxyde de fer jaune (E172)
oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blisters PP/Aluminium en boîtes de 2, 4, 8 et 12 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
D-51368 Leverkusen
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/248/001-004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 6 Mars 2003

Date du dernier renouvellement : 6 Mars 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Levitra 10 mg, comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg de vardénafil (sous forme de chlorhydrate trihydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés ronds, orange, marqués de la croix BAYER sur une face et “10” sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte. La dysfonction érectile correspond à l'incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection du pénis suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante.

Une stimulation sexuelle est requise pour que Levitra soit efficace.

Levitra n'est pas indiqué chez la femme.

4.2 Posologie et mode d'administration

Utilisation chez l'homme adulte

La dose recommandée est de 10 mg à prendre selon les besoins, environ 25 à 60 minutes avant toute activité sexuelle. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 20 mg ou réduite à 5 mg. La dose maximale recommandée est de 20 mg. Il est recommandé d'utiliser le médicament au maximum une fois par jour. Levitra peut être pris avec ou sans nourriture. Le délai d'action peut être retardé en cas de prise au cours d'un repas riche en graisse (voir rubrique 5.2).

Utilisation chez l'homme âgé

Puisque la clairance du vardénafil est diminuée chez les patients âgés (voir rubrique 5.2), une première dose de 5 mg doit être utilisée. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose pourra être augmentée à 10 mg et 20 mg.

Utilisation chez les enfants et adolescents

Levitra n'est pas indiqué chez les personnes de moins de 18 ans. Il n'y a pas d'indication spécifique pour l'utilisation de Levitra chez les enfants.

Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques

Une dose initiale de 5 mg doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (A et B dans la classification de Child-Pugh). En fonction de la tolérance et de l'efficacité, la dose pourra être augmentée ultérieurement. La dose maximum recommandée chez les

patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classification B de Child-Pugh) est de 10 mg (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Utilisation chez les patients insuffisants rénaux

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine < 30 ml/min), l'utilisation d'une dose de 5 mg doit être envisagée. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être augmentée à 10 mg et 20 mg.

Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments

En cas d'association avec l'érythromycine ou la clarithromycine, inhibiteurs du CYP3A4, la dose de vardénafil ne doit pas excéder 5 mg (voir rubrique 4.5).

Par voie orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

L'administration concomitante de vardénafil avec les dérivés nitrés ou les donneurs de monoxyde d'azote (comme le nitrite d'amyle) quelle que soit la forme, est contre-indiquée (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Levitra est contre indiqué chez les patients ayant une perte de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cet événement ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5 (voir rubrique 4.4).

Les médicaments utilisés dans le traitement de la dysfonction érectile ne doivent pas être utilisés chez les hommes pour qui l'activité sexuelle est déconseillée (par exemple les patients avec des troubles cardiovasculaires sévères tels que l'angor instable ou l'insuffisance cardiaque sévère [NYHA III ou IV]).

La tolérance du vardénafil n'a pas été étudiée dans les sous-groupes de patients suivants et son utilisation chez ces patients est par conséquent contre-indiquée jusqu'à ce que des informations complémentaires soient disponibles :

- insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C),
- stade terminal d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse,
- hypotension (pression artérielle < 90/50 mmHg),
- antécédent récent d'accident vasculaire cérébrale ou d'infarctus du myocarde (dans les derniers 6 mois),
- angor instable et troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine comme la rétinite pigmentaire.

L'administration concomitante de vardénafil avec les puissants inhibiteurs du CYP3A4 kétoconazole et itraconazole (forme orale), est contre-indiqué chez les hommes de plus de 75 ans.

L'utilisation concomitante de vardénafil avec des inhibiteurs de protéase anti-VIH tels que le ritonavir et l'indinavir est contre-indiquée car ce sont de très puissants inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

On pratiquera une anamnèse et un examen clinique afin de diagnostiquer la dysfonction érectile et d'en déterminer les causes sous-jacentes potentielles avant d'envisager un traitement médicamenteux.

Avant d'instaurer un traitement de la dysfonction érectile, les médecins doivent examiner la fonction cardiovasculaire de leurs patients, dans la mesure où toute activité sexuelle comporte un risque cardiaque (voir rubrique 4.3). Le vardénafile a des propriétés vasodilatatrices entraînant des diminutions légères et transitoires de la pression artérielle (voir rubrique 5.1). Les patients présentant une obstruction à l'éjection du ventricule gauche, par exemple sténose aortique, sténose sub-aortique hypertrophique idiopathique, peuvent être sensibles à l'action de vasodilatateurs dont les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.

Les médicaments pour le traitement de la dysfonction érectile doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie), ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).

La tolérance et l'efficacité de l'association du vardénafile avec d'autres traitements de la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées. Il n'est donc pas recommandé de recourir à de telles associations.

L'administration concomitante d'alpha-bloquants et de vardénafile peut entraîner, chez certains patients, une hypotension symptomatique car ce sont tous deux des vasodilatateurs. Un traitement concomitant avec le vardénafile ne pourra seulement être instauré que si le patient a été stabilisé sous son traitement par alpha-bloquant.

Chez les patients stabilisés sous traitement par alpha-bloquants, le traitement par vardénafile doit être instauré à la plus faible dose initiale recommandée, soit 5 mg. Le vardénafile peut être administré à tout moment avec la tamsulosine. Pour les autres alpha-bloquants, un intervalle de temps entre les prises doit être respecté en cas de prise concomitante du vardénafile (voir rubrique 4.5).

Chez les patients déjà traités par une dose optimale de vardénafile, le traitement par alpha-bloquants doit être initié à la plus faible dose.

Chez les patients traités par vardénafile, l'augmentation des doses d'alpha-bloquants par paliers peut entraîner une diminution supplémentaire de la pression artérielle.

L'administration concomitante de vardénafile avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 tels que l'itraconazole et le kétoconazole (forme orale) doit être évitée (voir rubrique 4.5), car des concentrations plasmatiques élevées de vardénafile sont obtenues si ces médicaments sont associés (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Une adaptation de la posologie de vardénafile, peut être nécessaire en cas d'administration concomitante avec l'érythromycine ou la clarithromycine, inhibiteurs modérés du CYP3A4 (voir rubriques 4.5 et 4.2).

La prise concomitante de jus de pamplemousse est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de vardénafile. Cette association doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Il a été démontré que la prise unique de 10 mg et 80 mg de vardénafile prolonge, respectivement, de 8 msec et 10 msec en moyenne l'intervalle QTc et que la prise unique de 10 mg de vardénafile administré en association avec 400 mg de gatifloxacine (médicament présentant un effet comparable sur l'intervalle QT), montre un effet additif de QTc de 4 msec comparé à l'utilisation de chaque médicament pris seul. L'impact clinique de ces modifications de QT est inconnu (voir rubrique 5.1).

. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue et ne peut pas être généralisée à tous les patients dans toutes les circonstances, car cela dépend des facteurs individuels de risque ainsi que des sensibilités pouvant être présents à un moment donné pour un patient donné. Les médicaments qui prolongent l'intervalle QTc, dont le vardénafile, sont fortement déconseillés chez des patients

présentant des facteurs de risque, par exemple, une hypokaliémie ; un allongement congénital de l'intervalle QT ; une administration concomitante d'anti-arythmique de Classe Ia (par exemple : quinidine, procainamide) ou de Classe III (par exemple : amiodarone, sotalol).

Des anomalies visuelles et des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) ont été rapportés à la suite de la prise de Levitra et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Le patient doit être averti qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, il doit arrêter la prise de Levitra et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4.3).

Des études *in vitro* sur les plaquettes sanguines humaines ont montré que le vardénafil n'a pas d'effet antiagrégant plaquettaire à lui seul, mais à doses élevées (supra-thérapeutiques), le vardénafil potentialise l'effet antiagrégant d'un donneur de monoxyde d'azote, le nitroprussiate de sodium. Chez l'homme, le vardénafil utilisé seul ou en association avec l'acide acétylsalicylique n'a pas d'effet sur le temps de saignement (voir rubrique 4.5). Il n'y a pas d'informations disponibles sur la tolérance du vardénafil chez les patients présentant des troubles hémorragiques ou un ulcère gastroduodéal évolutif. Aussi, chez ces patients, le vardénafil ne doit être administré qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque.

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

Effets d'autres médicaments sur le vardénafil

Etudes *in vitro* :

Le vardénafil est principalement métabolisé par les enzymes hépatiques via l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP), avec la contribution des isoformes CYP3A5 et CYP2C. Les inhibiteurs de ces isoenzymes peuvent de ce fait, diminuer la clairance du vardénafil.

Etudes *in vivo* :

L'administration concomitante de l'antiprotéase, indinavir (800 mg trois fois par jour), un puissant inhibiteur du CYP3A4, et de vardénafil (10 mg) a entraîné une augmentation de 16 fois l'AUC et de 7 fois la C_{max} du vardénafil. A 24 heures, les concentrations plasmatiques de vardénafil sont tombées à environ 4% de la concentration plasmatique maximale du vardénafil (C_{max}).

L'administration concomitante de ritonavir (600 mg 2 fois par jour) et de vardénafil 5 mg a entraîné une augmentation de 13 fois la C_{max} du vardénafil et de 49 fois l'AUC 0-24 du vardénafil. Cette interaction résulte d'une inhibition du métabolisme hépatique du Levitra par le ritonavir, très puissant inhibiteur du CYP3A4 et également inhibiteur du CYP2C9. Le ritonavir prolonge significativement la demie vie du Levitra à 25,7 heures (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante de kétoconazole (200 mg), un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de vardénafil (5 mg) a entraîné une augmentation de 10 fois l'AUC et de 4 fois la C_{max} du vardénafil (voir rubrique 4.4).

Bien que des études portant spécifiquement sur les interactions n'aient pas été conduites, on peut s'attendre à ce que l'administration concomitante d'autres puissants inhibiteurs du CYP3A4 (tels que l'itraconazole) induise une concentration plasmatique en vardénafil comparable à celle induite par le kétoconazole. L'administration concomitante de vardénafil avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que itraconazole et kétoconazole (par voie orale) doit être évitée (voir rubriques 4.3 et 4.4). Chez les hommes âgés de plus de 75 ans, l'administration concomitante de vardénafil et d'itraconazole ou de kétoconazole est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante d'érythromycine (500 mg trois fois par jour), un inhibiteur du CYP3A4, et de vardénafil (5 mg) a entraîné une augmentation de 4 fois l'AUC et de 3 fois la C_{max} du vardénafil. Bien qu'aucune étude portant spécifiquement sur les interactions n'ait été conduite, il est possible que la co-administration de clarithromycine induise un effet similaire sur l'AUC et la C_{max} du vardénafil

En cas d'utilisation concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP 3A4 tel que l'érythromycine ou la clarithromycine, une adaptation de la posologie du vardénafil peut être nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4). La cimétidine (400 mg deux fois par jour), inhibiteur non spécifique du cytochrome P450, associée au vardénafil (20 mg) chez le volontaire sain, n'a pas eu d'effet sur l'AUC et la C_{max} du vardénafil.

Le jus de pamplemousse étant un inhibiteur léger du métabolisme du CYP3A4 au niveau de la paroi intestinale, il pourrait augmenter faiblement les concentrations plasmatiques de vardénafil (voir rubrique 4.4).

La pharmacocinétique du vardénafil (20 mg) n'a pas été modifiée par l'administration concomitante d'un antagoniste-H2, la ranitidine (150 mg deux fois par jour), de digoxine, de warfarine, de glibenclamide, d'alcool (niveau d'alcool sanguin maximal moyen de 73 mg/dl) ou des doses uniques d'antiacide gastrique (hydroxyde de magnésium ou d'aluminium).

Bien que des études portant spécifiquement sur les interactions n'aient pas été conduites pour tous les médicaments, l'analyse des données pharmacocinétiques des populations n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique du vardénafil utilisé en association avec les médicaments suivants : acide acétylsalicylique, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), bêta-bloquants, inhibiteurs faibles du CYP3A4, diurétiques et antidiabétiques (sulfamides et metformine).

Effets du vardénafil sur d'autres médicaments

Il n'existe pas de données sur l'interaction du vardénafil et les inhibiteurs non-spécifiques de la phosphodiesterase, tels que la théophylline ou le dipyridamole.

Etudes in vivo

Il n'a pas été observé de potentialisation de l'effet hypotenseur de la nitroglycérine par voie sublinguale (0,4 mg) en association avec le vardénafil (10 mg) administré à des intervalles de temps variables (de 1 heure à 24 heures) avant la dose de nitroglycérine au cours d'une étude chez 18 volontaires sains de sexe masculin. Le vardénafil 20 mg a potentialisé l'effet hypotenseur des dérivés nitrés par voie sublinguale (0,4 mg) administrée 1 heure et 4 heures après la prise de vardénafil chez des sujets sains d'âge moyen. Aucun effet sur la pression artérielle n'a été observé lors de la prise de nitroglycérine 24 heures après l'administration d'une dose unique de vardénafil 20 mg. Toutefois, on ne dispose d'aucune information sur la possible potentialisation par le vardénafil de l'effet hypotenseur des dérivés nitrés. Par conséquent, leur utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Le nicorandil est une molécule hybride, activateur des canaux potassiques et dérivé nitré. En raison de la composante dérivé nitré, il peut entraîner une interaction grave avec le vardénafil.

Etant donné que l'administration d'alpha-bloquants en monothérapie peut entraîner une hypotension marquée, plus particulièrement une hypotension orthostatique et des syncopes, des études d'interactions médicamenteuses ont été menées avec le vardénafil.

Des cas d'hypotension artérielle (parfois symptomatiques) ont été observés dans deux études d'interaction chez un nombre significatif de volontaires sains normotendus, après titration forcée par alpha-bloquants (tamsulosine ou térazosine) à doses élevées, en association avec du vardénafil.

Chez les sujets traités par la térazosine, cette hypotension artérielle était plus fréquemment observée lorsque le vardénafil et la térazosine étaient donnés simultanément que lorsque les administrations étaient séparées par un intervalle de temps de 6 heures.

Sur la base de résultats d'études d'interaction réalisées avec le vardénafil chez des patients présentant une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) sous traitement stable par tamsulosine ou térazosine :

- Aucune diminution symptomatique de la pression artérielle n'a été observée chez les patients recevant un traitement stable par tamsulosine, lorsque le vardénafil était administré à des doses de 5, 10 ou 20 mg, bien que 3 des 21 patients traités par tamsulosine aient présenté des pressions artérielles systoliques transitoires inférieures à 85 mmHg.

- Un cas d'hypotension orthostatique symptomatique a été observé chez un des 21 patients traités par 5 mg de vardénafile en association simultanée à 5 ou 10 mg de térazosine. Cette hypotension n'était pas observée lorsque les administrations de 5 mg de vardénafile et de tamsulosine étaient espacées de 6 heures.

Par conséquent, un traitement concomitant par vardénafile doit être initié uniquement si le patient est stable sous traitement par alpha-bloquant. Chez ces patients, le vardénafile doit être instauré à la plus faible dose initiale recommandée, soit 5 mg. Levitra peut être administré à tout moment avec la tamsulosine. Comme pour les autres alpha-bloquants, un intervalle de temps entre les prises doit être respecté en cas de prise concomitante de vardénafile (voir rubrique 4.4).

Aucune interaction spécifique n'a été constatée en cas d'administration concomitante de vardénafile (20 mg) avec la warfarine (25 mg), substance métabolisée par le CYP2C9, ou avec la digoxine (0,375 mg).

La biodisponibilité relative du glibenclamide (3,5 mg) n'est pas modifiée par l'administration concomitante de vardénafile (20 mg). Dans une étude spécifique au cours de laquelle le vardénafile (20 mg) a été administré avec la nifédipine à libération prolongée (30 ou 60 mg) chez des patients hypertendus, il a été observé une diminution supplémentaire de la pression artérielle systolique de 6 mmHg en position couchée, et une diminution supplémentaire de 5 mmHg de la pression diastolique en position couchée, accompagnées d'une augmentation de la fréquence cardiaque de 4 bpm.

Lors d'une prise simultanée, le vardénafile (20 mg) ne potentialise pas les effets de l'alcool (concentration sanguine moyenne maximale d'alcool de 73 mg/dl) sur la pression artérielle ou la fréquence cardiaque et la pharmacocinétique du vardénafile n'est pas modifiée.

Le vardénafile (10 mg) ne potentialise pas l'allongement du temps de saignement induit par l'acide acétylsalicylique (2 x 81 mg).

4.6 Grossesse et allaitement

Levitra n'est pas indiqué chez la femme. Aucune étude avec le vardénafile n'a été réalisée chez la femme enceinte.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Comme des sensations vertigineuses et des troubles de la vision ont été rapportés au cours des études cliniques menées avec le vardénafile, les patients doivent connaître la manière dont ils réagissent au Levitra avant de conduire un véhicule, ou de manipuler des machines.

4.8 Effets indésirables

Plus de 9500 patients ont reçu Levitra au cours des essais cliniques. Les effets indésirables étaient généralement transitoires et d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus couramment rapportés chez au moins 10 % des patients sont des céphalées et des rougeurs de la face.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Classes de systèmes d'organes	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 < 1/10)	Peu fréquents (≥ 1/1 000 et < 1/100)*	Rares (≥ 1/10 000 et < 1/1 000)*	Fréquence non connue (ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles)
Troubles du système immunitaire				Hypersensibilité	
Troubles psychiatriques				Anxiété	
Troubles du système nerveux	Céphalée	Vertige	Somnolence	Syncope Convulsions Amnésie transitoire	
Troubles oculaires incluant examens complémentaires			Augmentation des sécrétions lacrymales Troubles de la vision (incluant augmentation de la perception lumineuse) Chromatopsie Conjonctivite Vision trouble	Augmentation de la pression intraoculaire	Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique Anomalies visuelles
Affections de l'oreille et du labyrinthe					Surdité soudaine**
Troubles cardiaques incluant examens complémentaires			Tachycardie Palpitations	Angine de poitrine Ischémie myocardique	Infarctus du myocarde
Troubles vasculaires incluant examens complémentaires	Rougeurs de la face		Hypertension Hypotension Hypotension orthostatique		
Troubles respiratoires thoraciques et médiastinaux		Congestion nasale	Dyspnée Epistaxis	�d�me du larynx	
Troubles gastro-intestinaux incluant examens complémentaires		Dyspepsie Nausée	Anomalies des tests hépatiques Elévation des γ GT		
Troubles cutanées et sous-cutanées			Réaction de photosensibilité œdème de la face Rash		

Classes de systèmes d'organes	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 < 1/10)	Peu fréquents (≥ 1/1 000 et < 1/100)*	Rares (≥ 1/10 000 et < 1/1 000)*	Fréquence non connue (ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif incluant examens complémentaires			Augmentation de la CPK (créatine phosphokinase sanguine) Myalgies Douleurs dorsales	Rigidité musculaire	
Troubles de la reproduction et mammaires				Priapisme Erections prolongées ou douloureuses	

* Pour les effets indésirables rapportés chez moins de 1% des patients, seuls sont listés ceux justifiant une attention particulière en raison de leur association possible à une maladie grave ou de leur pertinence clinique.

** Une diminution ou une perte soudaine de l'audition a été rapportée dans un petit nombre de cas lors de l'utilisation d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, dont le vardénafil, au cours d'essais cliniques et de la surveillance après commercialisation.

Rapports après commercialisation d'autres produits de la même classe : Troubles vasculaires : des événements cardiovasculaires graves tels que, hémorragies cérébrovasculaires, mort subite d'origine cardiaque, accident ischémique transitoire, angor instable et arythmie ventriculaire ont été rapportés lors de l'utilisation d'autres médicaments commercialisés de la même classe.

4.9 Surdosage

Lors d'études menées chez des volontaires sains, les doses uniques administrées allant jusqu'à 80 mg par jour ont été bien tolérées sans provoquer d'effets indésirables graves.

Le vardénafil administré à fortes doses répétées et supérieures à la posologie recommandée (40 mg deux fois par jour) a entraîné l'apparition de dorsalgies sévères. Ceci n'était associé à aucune forme de toxicité musculaire ou neurologique.

En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en œuvre selon les besoins. Une dialyse rénale ne devrait pas accélérer la clairance du produit, celui-ci étant fortement lié aux protéines plasmatiques et non éliminé de façon significative par les urines.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Médicament utilisé dans la dysfonction érectile, code ATC : G04B E09.

Le vardénafil est un traitement oral pour l'amélioration de la fonction érectile chez l'homme atteint de dysfonction érectile. Dans des conditions naturelles, c'est à dire avec une stimulation sexuelle, il restaure la fonction érectile déficiente favorisant l'afflux sanguin dans le pénis.

L'érection du pénis est un processus hémodynamique. Lors d'une stimulation sexuelle, le monoxyde d'azote est libéré. Le monoxyde d'azote active alors l'enzyme guanylate cyclase, entraînant une augmentation des concentrations de guanosine-monophosphate cyclique (GMPc) dans les corps caverneux. Il en résulte un relâchement des muscles lisses, favorisant l'afflux sanguin dans le pénis. La concentration de GMPc est régulée, à la fois par le taux de synthèse via la guanylate cyclase et par le taux de dégradation via la phosphodiesterase (PDE) hydrolysant le GMPc.

Le vardénafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), la principale forme de PDE présente dans les corps caverneux de l'homme. Le vardénafil potentialise l'effet du monoxyde d'azote endogène dans les corps caverneux en inhibant la PDE5. Lorsque le monoxyde d'azote est libéré en réponse à une stimulation sexuelle, l'inhibition de la PDE5 par le vardénafil entraîne une augmentation des taux de GMPc dans les corps caverneux. C'est pourquoi, une stimulation sexuelle est nécessaire pour que le vardénafil produise des effets pharmacologiques bénéfiques.

Des études *in vitro* ont montré que le vardénafil était plus sélectif pour la PDE5 que pour les autres isoenzymes de phosphodiesterases connues (15 fois plus que pour la PDE6, 130 fois plus que pour la PDE1, 300 fois plus que pour la PDE11, et 1000 fois plus que pour les isoenzymes PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 et PDE10).

Dans une étude de pléthysmographie pénienne (RigiScan), le vardénafil 20 mg a induit une érection suffisante pour une pénétration (60% de rigidité) chez certains hommes dès la quinzième minute suivant l'administration. La réponse globale de ces sujets au vardénafil s'est avérée statistiquement significative comparativement au placebo 25 minutes après l'administration.

Le vardénafil donne lieu à des baisses légères et transitoires de la pression artérielle qui, dans la majorité des cas, ne se traduit par aucun effet clinique. La baisse moyenne maximale de la pression artérielle systolique en position couchée, après administration de 20 mg et 40 mg de vardénafil a été respectivement de - 6,9 mmHg et de - 4,3 mmHg, comparativement au placebo. Ces baisses sont compatibles avec les effets vasodilatateurs des inhibiteurs de la PDE5, probablement en raison de l'augmentation des concentrations de GMPc dans les muscles vasculaires lisses. Le vardénafil administré à doses uniques et répétées allant jusqu'à 40 mg, n'a induit aucune modification cliniquement significative de l'ECG chez des volontaires sains de sexe masculin.

Une étude randomisée, en double aveugle, croisée, en administration unique a été conduite chez 59 volontaires sains de sexe masculin afin de comparer les effets sur l'intervalle QT du vardénafil (10 mg et 80 mg), du sildénafil (50 mg et 400 mg) et ceux d'un placebo. La moxifloxacine (400 mg) a été utilisée comme témoin interne actif. Les effets sur l'intervalle QT ont été mesurés une heure après la prise (Tmax moyen pour le vardénafil). L'objectif primaire de cette étude était d'exclure un effet supérieur à 10 msec (afin de démontrer l'absence d'effet), d'une dose unique de vardénafil 80mg administrée par voie orale, sur l'intervalle QTc par comparaison au placebo et mesuré, à l'aide de la formule de correction de Fridericia ($QTcF = QT/RR^{1/3}$), par la variation à partir de la valeur basale 1 heure après l'administration. Les résultats concernant le vardénafil ont montré une augmentation du QTc (Fridericia) de 8 msec (90% IC: 6-9) et de 10msec (90% IC : 8-11) respectivement aux doses de 10 mg et 80 mg par comparaison au placebo et une augmentation du QTci de 4 msec (90% IC : 3-6) et 6 msec (90% IC : 4-7) respectivement aux doses de 10 mg et 80 mg par comparaison au placebo, 1 heure après l'administration. Au Tmax, seule la variation moyenne du QTcF pour le vardénafil 80mg a été en dehors des limites établies dans l'étude (moyenne 10 msec, 90% IC : 8-11). En utilisant la formule de correction individuelle, aucune des valeurs ne s'est retrouvée en dehors des limites..

Une étude après commercialisation a été conduite chez 44 volontaires sains recevant, en dose unique, 10 mg de vardénafil ou 50 mg de sildénafil administré en association avec 400 mg de gatifloxacine, médicament présentant un effet comparable sur l'intervalle QT. Cette étude a montré pour le

vardénafil comme pour le sildénafil une augmentation de l'effet de QTc (Frederica) de 4 msec (vardénafil) et 5 msec (sildénafil) en comparaison à leur administration seuls. L'impact clinique de ces variations est actuellement inconnu.

Autres informations concernant les essais cliniques

Dans les essais cliniques, le vardénafil a été administré à plus de 3750 hommes souffrant de dysfonction érectile (DE) âgés de 18 à 89 ans, dont beaucoup présentaient plusieurs pathologies comorbides. Plus de 1630 patients ont été traités avec Levitra pendant 6 mois ou plus. Parmi eux, plus de 730 patients ont été traités pendant un an ou plus.

Les groupes de patients suivants étaient représentés : personnes âgées (22 %), patients souffrant d'hypertension (35 %), de diabète sucré (29 %), de cardiopathie ischémique et autres maladies cardiovasculaires (7 %), de pneumopathies chroniques (5 %), d'hyperlipidémie (22 %), de dépression (5 %), d'une prostatectomie radicale (9 %). En revanche, les groupes suivants étaient peu représentés dans les études cliniques : personnes âgées (> 75 ans – 2,4 %), et patients présentant certaines affections cardiovasculaires (voir rubrique 4.3). Aucun essai clinique n'a été conduit chez des patients souffrant de maladies du SNC (à l'exception des patients ayant une lésion médullaire), patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère, patients ayant subi une chirurgie (à l'exception d'une prostatectomie avec conservation des nerfs érecteurs), un traumatisme ou une radiothérapie pelvienne et patients présentant des troubles de la libido ou des malformations anatomiques du pénis.

Durant les études pivotales, le traitement avec le vardénafil s'est traduit par une amélioration de la fonction érectile, comparativement au placebo. Chez un petit nombre de patients, où le rapport sexuel est intervenu jusqu'à 4 à 5 heures après l'administration de vardénafil, le taux de succès a constamment été supérieur à celui constaté avec le placebo pour ce qui concerne la pénétration et le maintien de l'érection.

Au cours des études à dose fixe chez une large population d'hommes souffrant de dysfonction érectile, le taux de pénétration réussie (SEP2) a été de 68 % (5 mg), 76 % (10 mg) et 80 % (20 mg), comparativement au placebo (49 %) sur une durée d'étude de 3 mois. Dans cette large population atteinte de dysfonction érectile, la proportion de patients capables de maintenir leurs érections (SEP3) a été de 53 % (5 mg), 63 % (10 mg) et 65 % (20 mg) comparativement au placebo (29 %).

En cumulant les données issues des principales études cliniques d'efficacité, la proportion de patients sous vardénafil ayant obtenu avec succès une pénétration était répartie de la manière suivante : troubles érectiles psychogènes (77-87 %), troubles érectiles mixtes (69-83 %), troubles érectiles organiques (64-75 %), personnes âgées (52-75 %), cardiopathie ischémique (70-73 %), hyperlipidémie (62-73 %), pneumopathie chronique (74-78 %), dépression (59-69 %), patients sous traitement antihypertenseur concomitant (62-73 %).

Au cours d'une étude clinique chez des patients diabétiques, le vardénafil à la dose de 10 mg et 20 mg a significativement amélioré le score du domaine de la fonction érectile, la capacité à obtenir et à maintenir une érection suffisamment longue pour permettre un rapport sexuel et une rigidité pénienne comparativement au placebo. Les taux de réponse concernant l'obtention et le maintien de l'érection ont été de 61 % et 49 % avec 10 mg et de 64 % et 54 % avec 20 mg de vardénafil, comparativement à 36 % et 23 % avec le placebo, chez les patients parvenus au terme des trois mois de traitement.

Au cours d'une étude clinique chez des patients ayant subi une prostatectomie, le vardénafil à la dose de 10 et 20 mg a significativement amélioré le score du domaine de la fonction érectile, la capacité à obtenir et à maintenir une érection suffisamment longue pour permettre un rapport sexuel et une rigidité pénienne comparativement au placebo. Les taux de réponse concernant l'obtention et le maintien de l'érection ont été de 47 % et 37 % avec 10 mg et de 48 % et 34 % avec 20 mg de vardénafil comparativement à 22 % et 10 % avec le placebo, chez les patients parvenus au terme des trois mois de traitement.

Au cours d'une étude clinique réalisée à doses variables chez des patients présentant une lésion médullaire, le vardénafil a amélioré de façon significative le score du domaine de la fonction érectile,

la capacité à obtenir et à maintenir une érection suffisamment longue pour permettre un rapport sexuel et la rigidité pénienne, par rapport au placebo. Le nombre de patients pour lesquels le score du domaine IIEF s'est normalisé (>26) était de 53% avec le vardénafile comparativement à 9% avec le placebo. Les taux de réponse concernant l'obtention et le maintien de l'érection ont été de 76% et 59% avec le vardénafile comparativement à 41% et 22% avec le placebo, chez les patients parvenus au terme des trois mois de traitement. Ces différences étaient cliniquement et statistiquement significatives ($p < 0.001$).

La tolérance et l'efficacité du vardénafile se maintenaient dans les études à long terme.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le vardénafile est rapidement absorbé. Chez certains patients, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes à peine 15 minutes après administration orale. Toutefois, dans 90% des cas, les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en 30 à 120 minutes (médiane : 60 minutes) après administration orale chez un sujet à jeun. La biodisponibilité orale absolue est de 15% en moyenne. Après administration orale de vardénafile, l'augmentation de l'AUC et de la C_{max} est proportionnelle à la dose sur l'intervalle recommandé (de 5 à 20 mg).

Lorsque le vardénafile est pris avec un repas riche en graisse (contenant 57 % de matières grasses), la vitesse d'absorption est diminuée, avec un allongement médian du T_{max} de 1 heure et une baisse moyenne de la C_{max} de 20%. L'AUC du vardénafile n'est pas modifiée. Après un repas contenant 30% de matières grasses, les caractéristiques de l'absorption du vardénafile (t_{max} , C_{max} , et AUC) sont inchangées comparativement à son administration à jeun.

Distribution

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre du vardénafile est de 208 l, ce qui suggère une distribution tissulaire. Le vardénafile et son principal métabolite circulant (M1) sont fortement liés aux protéines plasmatiques (environ 95% pour le vardénafile ou M1). Pour le vardénafile ainsi que pour M1, la liaison aux protéines est indépendante des concentrations médicamenteuses totales.

Chez des volontaires sains recevant du vardénafile, moins de 0,00012% de la dose administrée se retrouvait dans l'éjaculat obtenu 90 minutes après l'administration.

Métabolisme

Le vardénafile est principalement métabolisé par métabolisme hépatique via l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP) avec la contribution des isoformes CYP3A5 et CYP2C.

Chez l'homme, le principal métabolite circulant (M1) est produit par N-déséthylation du vardénafile et est ensuite lui-même métabolisé ; sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 4 heures. Une partie de ce métabolite M1 se retrouve sous forme glucuronocconjuguée dans la circulation systémique. Le profil de sélectivité de ce métabolite M1 pour les phosphodiesterases est similaire à celui du vardénafile ; *in vitro*, sa puissance d'inhibition vis-à-vis de la phosphodiesterase de type 5 équivaut à environ 28 % de celle du vardénafile, contribuant ainsi à hauteur d'environ 7 % à l'efficacité du médicament.

Élimination

Le coefficient d'épuration totale du vardénafile est de 56 l/h ; la demi-vie d'élimination terminale qui en résulte est de l'ordre de 4 à 5 heures. Après administration orale, le vardénafile est éliminé sous forme de métabolites, principalement dans les fèces (environ 91-95% de la dose administrée) et, dans une moindre mesure, dans les urines (environ 2-6% de la dose administrée).

Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers

Sujets âgés

Chez des volontaires sains âgés de 65 ans et plus, la clairance hépatique du vardénafil était diminuée par rapport à celle observée chez des volontaires sains plus jeunes (âgés de 18 - 45 ans). En moyenne, les hommes âgés présentaient une AUC du vardénafil augmentée de 52 % et une C_{max} augmentée de 34 % par rapport à celle des hommes plus jeunes (voir rubrique 4.2).

Insuffisants rénaux

Chez les volontaires présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine : 30 - 80 ml/min), le profil pharmacocinétique du vardénafil était comparable à celui d'un groupe témoin ayant une fonction rénale normale. Chez les volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'AUC moyenne était augmentée de 21 % et la C_{max} moyenne diminuée de 23 % par rapport aux volontaires sans insuffisance rénale. Aucune corrélation statistiquement significative n'a été observée entre la clairance de la créatinine et l'exposition au vardénafil (AUC et C_{max}) (voir rubrique 4.2). Les caractéristiques pharmacocinétiques du vardénafil n'ont pas été étudiées chez les patients nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.3).

Insuffisants hépatiques

Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (A et B dans la classification de Child-Pugh), la clairance du vardénafil était diminuée proportionnellement au degré de l'atteinte hépatique. Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (A dans la classification de Child-Pugh), l'AUC et la C_{max} moyennes du vardénafil étaient augmentées de 17 % et 22 % respectivement, comparativement aux sujets sains. Chez les patients avec insuffisance modérée (B dans la classification de Child-Pugh), l'AUC et la C_{max} moyennes étaient augmentées de 160 % et de 133 % respectivement, comparativement aux sujets sains (voir rubrique 4.2). Les caractéristiques pharmacocinétiques du vardénafil n'ont pas été étudiées chez les insuffisants hépatiques sévères (C dans la classification de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme sur la base d'études habituelles de pharmaco-toxicologie, toxicologie chronique, génotoxicité, carcinogénicité et toxicologie de la reproduction.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu :

crospovidone
stéarate de magnésium
cellulose microcristalline
silice colloïdale anhydre

Pelliculage :

macrogol 400
hypromellose
dioxyde de titane (E171)
oxyde de fer jaune (E172)
oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blisters PP/Aluminium en boîtes de 2, 4, 8 et 12 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
D-51368 Leverkusen
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/248/005-008

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 6 Mars 2003

Date du dernier renouvellement : 6 Mars 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Levitra 20 mg, comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 20 mg de vardénafil (sous forme de chlorhydrate trihydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés ronds, orange, marqués de la croix BAYER sur une face et "20" sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte. La dysfonction érectile correspond à l'incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection du pénis suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante.

Une stimulation sexuelle est requise pour que Levitra soit efficace.

Levitra n'est pas indiqué chez la femme.

4.2 Posologie et mode d'administration

Utilisation chez l'homme adulte

La dose recommandée est de 10 mg à prendre selon les besoins, environ 25 à 60 minutes avant toute activité sexuelle. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 20 mg ou réduite à 5 mg. La dose maximale recommandée est de 20 mg. Il est recommandé d'utiliser le médicament au maximum une fois par jour. Levitra peut être pris avec ou sans nourriture. Le délai d'action peut être retardé en cas de prise au cours d'un repas riche en graisse (voir rubrique 5.2).

Utilisation chez l'homme âgé

Puisque la clairance du vardénafil est diminuée chez les patients âgés (voir rubrique 5.2), une première dose de 5 mg doit être utilisée. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose pourra être augmentée à 10 mg et 20 mg.

Utilisation chez les enfants et adolescents

Levitra n'est pas indiqué chez les personnes de moins de 18 ans. Il n'y a pas d'indication spécifique pour l'utilisation de Levitra chez les enfants.

Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques

Une dose initiale de 5 mg doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (A et B dans la classification de Child-Pugh). En fonction de la tolérance et de l'efficacité, la dose pourra être augmentée ultérieurement. La dose maximum recommandée chez les

patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classification B de Child-Pugh) est de 10 mg (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Utilisation chez les patients insuffisants rénaux

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine < 30 ml/min), l'utilisation d'une dose de 5 mg doit être envisagée. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être augmentée à 10 mg et 20 mg.

Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments

En cas d'association avec l'érythromycine ou la clarithromycine, inhibiteurs du CYP3A4, la dose de vardénafil ne doit pas excéder 5 mg (voir rubrique 4.5).

Par voie orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

L'administration concomitante de vardénafil avec les dérivés nitrés ou les donneurs de monoxyde d'azote (comme le nitrite d'amyle) quelle que soit la forme, est contre-indiquée (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Levitra est contre indiqué chez les patients ayant une perte de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cet événement ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5 (voir rubrique 4.4).

Les médicaments utilisés dans le traitement de la dysfonction érectile ne doivent pas être utilisés chez les hommes pour qui l'activité sexuelle est déconseillée (par exemple les patients avec des troubles cardiovasculaires sévères tels que l'angor instable ou l'insuffisance cardiaque sévère [NYHA III ou IV]).

La tolérance du vardénafil n'a pas été étudiée dans les sous-groupes de patients suivants et son utilisation chez ces patients est par conséquent contre-indiquée jusqu'à ce que des informations complémentaires soient disponibles :

- insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C),
- stade terminal d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse,
- hypotension (pression artérielle < 90/50 mmHg),
- antécédent récent d'accident vasculaire cérébrale ou d'infarctus du myocarde (dans les derniers 6 mois),
- angor instable et troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine comme la rétinite pigmentaire.

L'administration concomitante de vardénafil avec les puissants inhibiteurs du CYP3A4 kétoconazole et itraconazole (forme orale) est contre-indiqué chez les hommes de plus de 75 ans.

L'utilisation concomitante de vardénafil avec des inhibiteurs de protéase anti-VIH tels que le ritonavir et l'indinavir est contre-indiquée car ce sont de très puissants inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

On pratiquera une anamnèse et un examen clinique afin de diagnostiquer la dysfonction érectile et d'en déterminer les causes sous-jacentes potentielles avant d'envisager un traitement médicamenteux.

Avant d'instaurer un traitement de la dysfonction érectile, les médecins doivent examiner la fonction cardiovasculaire de leurs patients, dans la mesure où toute activité sexuelle comporte un risque cardiaque (voir rubrique 4.3). Le vardénafile a des propriétés vasodilatatrices entraînant des diminutions légères et transitoires de la pression artérielle (voir rubrique 5.1). Les patients présentant une obstruction à l'éjection du ventricule gauche, par exemple sténose aortique, sténose sub-aortique hypertrophique idiopathique, peuvent être sensibles à l'action de vasodilatateurs dont les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.

Les médicaments pour le traitement de la dysfonction érectile doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie), ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).

La tolérance et l'efficacité de l'association du vardénafile avec d'autres traitements de la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées. Il n'est donc pas recommandé de recourir à de telles associations.

L'administration concomitante d'alpha-bloquants et de vardénafile peut entraîner, chez certains patients, une hypotension symptomatique car ce sont tous deux des vasodilatateurs. Un traitement concomitant avec le vardénafile ne pourra seulement être instauré que si le patient a été stabilisé sous son traitement par alpha-bloquant.

Chez les patients stabilisés sous traitement par alpha-bloquants, le traitement par vardénafile doit être instauré à la plus faible dose initiale recommandée, soit 5 mg. Le vardénafile peut être administré à tout moment avec la tamsulosine. Pour les autres alpha-bloquants, un intervalle de temps entre les prises doit être respecté en cas de prise concomitante du vardénafile (voir rubrique 4.5).

Chez les patients déjà traités par une dose optimale de vardénafile, le traitement par alpha-bloquants doit être initié à la plus faible dose.

Chez les patients traités par vardénafile, l'augmentation des doses d'alpha-bloquants par paliers peut entraîner une diminution supplémentaire de la pression artérielle.

L'administration concomitante de vardénafile avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 tels que l'itraconazole et le kétoconazole (forme orale) doit être évitée (voir rubrique 4.5), car des concentrations plasmatiques élevées de vardénafile sont obtenues si ces médicaments sont associés (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Une adaptation de la posologie de vardénafile, peut être nécessaire en cas d'administration concomitante avec l'érythromycine ou la clarithromycine, inhibiteurs modérés du CYP3A4 (voir rubriques 4.5 et 4.2).

La prise concomitante de jus de pamplemousse est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de vardénafile. Cette association doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Il a été démontré que la prise unique de 10 mg et 80 mg de vardénafile prolonge, respectivement, de 8 msec et 10 msec en moyenne l'intervalle QTc et que la prise unique de 10 mg de vardénafile administré en association avec 400 mg de gatifloxacine (médicament présentant un effet comparable sur l'intervalle QT), montre un effet additif de QTc de 4 msec comparé à l'utilisation de chaque médicament pris seul. L'impact clinique de ces modifications de QT est inconnu (voir rubrique 5.1).

La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue et ne peut pas être généralisée à tous les patients dans toutes les circonstances, car cela dépend des facteurs individuels de risque ainsi que des sensibilités pouvant être présents à un moment donné pour un patient donné. Les médicaments qui prolongent l'intervalle QTc, dont le vardénafile, sont fortement déconseillés chez des patients

présentant des facteurs de risque, par exemple, une hypokaliémie ; un allongement congénital de l'intervalle QT ; une administration concomitante d'anti-arythmique de Classe Ia (par exemple : quinidine, procainamide) ou de Classe III (par exemple : amiodarone, sotalol).

Des anomalies visuelles et des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) ont été rapportés à la suite de la prise de Levitra et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Le patient doit être averti qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, il doit arrêter la prise de Levitra et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4.3)..

Des études *in vitro* sur les plaquettes sanguines humaines ont montré que le vardénafil n'a pas d'effet antiagrégant plaquettaire à lui seul, mais à doses élevées (supra-thérapeutiques), le vardénafil potentialise l'effet antiagrégant d'un donneur de monoxyde d'azote, le nitroprussiate de sodium. Chez l'homme, le vardénafil utilisé seul ou en association avec l'acide acétylsalicylique n'a pas d'effet sur le temps de saignement (voir rubrique 4.5). Il n'y a pas d'informations disponibles sur la tolérance du vardénafil chez les patients présentant des troubles hémorragiques ou un ulcère gastroduodéal évolutif. Aussi, chez ces patients, le vardénafil ne doit être administré qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque.

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

Effets d'autres médicaments sur le vardénafil

Etudes *in vitro* :

Le vardénafil est principalement métabolisé par les enzymes hépatiques via l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP), avec la contribution des isoformes CYP3A5 et CYP2C. Les inhibiteurs de ces isoenzymes peuvent de ce fait, diminuer la clairance du vardénafil.

Etudes *in vivo* :

L'administration concomitante de l'antiprotéase, indinavir (800 mg trois fois par jour), un puissant inhibiteur du CYP3A4, et de vardénafil (10 mg) a entraîné une augmentation de 16 fois l'AUC et de 7 fois la C_{max} du vardénafil. A 24 heures, les concentrations plasmatiques de vardénafil sont tombées à environ 4% de la concentration plasmatique maximale du vardénafil (C_{max}).

L'administration concomitante de ritonavir (600 mg 2 fois par jour) et de vardénafil 5 mg a entraîné une augmentation de 13 fois la C_{max} du vardénafil et de 49 fois l'AUC 0-24 du vardénafil. Cette interaction résulte d'une inhibition du métabolisme hépatique du Levitra par le ritonavir, très puissant inhibiteur du CYP3A4 et également inhibiteur du CYP2C9. Le ritonavir prolonge significativement la demie vie du Levitra à 25,7 heures (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante de kétoconazole (200 mg), un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de vardénafil (5 mg) a entraîné une augmentation de 10 fois l'AUC et de 4 fois la C_{max} du vardénafil (voir rubrique 4.4).

Bien que des études portant spécifiquement sur les interactions n'aient pas été conduites, on peut s'attendre à ce que l'administration concomitante d'autres puissants inhibiteurs du CYP3A4 (tels que l'itraconazole) induise une concentration plasmatique en vardénafil comparable à celle induite par le kétoconazole. L'administration concomitante de vardénafil avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que itraconazole et kétoconazole (par voie orale) doit être évitée (voir rubriques 4.3 et 4.4). Chez les hommes âgés de plus de 75 ans, l'administration concomitante de vardénafil et d'itraconazole ou de kétoconazole est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante d'érythromycine (500 mg trois fois par jour), un inhibiteur du CYP3A4, et de vardénafil (5 mg) a entraîné une augmentation de 4 fois l'AUC et de 3 fois la C_{max} du vardénafil. Bien qu'aucune étude portant spécifiquement sur les interactions n'ait été conduite, il est possible que la co-administration de clarithromycine induise un effet similaire sur l'AUC et la C_{max} du vardénafil

En cas d'utilisation concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP 3A4 tel que l'érythromycine ou la clarithromycine, une adaptation de la posologie du vardénafile peut être nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4). La cimétidine (400 mg deux fois par jour), inhibiteur non spécifique du cytochrome P450, associée au vardénafile (20 mg) chez le volontaire sain, n'a pas eu d'effet sur l'AUC et la C_{max} du vardénafile.

Le jus de pamplemousse étant un inhibiteur léger du métabolisme du CYP3A4 au niveau de la paroi intestinale, il pourrait augmenter faiblement les concentrations plasmatiques de vardénafile (voir rubrique 4.4).

La pharmacocinétique du vardénafile (20 mg) n'a pas été modifiée par l'administration concomitante d'un antagoniste-H2, la ranitidine (150 mg deux fois par jour), de digoxine, de warfarine, de glibenclamide, d'alcool (niveau d'alcool sanguin maximal moyen de 73 mg/dl) ou des doses uniques d'antiacide gastrique (hydroxyde de magnésium ou d'aluminium).

Bien que des études portant spécifiquement sur les interactions n'aient pas été conduites pour tous les médicaments, l'analyse des données pharmacocinétiques des populations n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique du vardénafile utilisé en association avec les médicaments suivants : acide acétylsalicylique, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), bêta-bloquants, inhibiteurs faibles du CYP3A4, diurétiques et antidiabétiques (sulfamides et metformine).

Effets du vardénafile sur d'autres médicaments

Il n'existe pas de données sur l'interaction du vardénafile et les inhibiteurs non-spécifiques de la phosphodiesterase, tels que la théophylline ou le dipyridamole.

Etudes in vivo

Il n'a pas été observé de potentialisation de l'effet hypotenseur de la nitroglycérine par voie sublinguale (0,4 mg) en association avec le vardénafile (10 mg) administré à des intervalles de temps variables (de 1 heure à 24 heures) avant la dose de nitroglycérine au cours d'une étude chez 18 volontaires sains de sexe masculin. Le vardénafile 20 mg a potentialisé l'effet hypotenseur des dérivés nitrés par voie sublinguale (0,4 mg) administrée 1 heure et 4 heures après la prise de vardénafile chez des sujets sains d'âge moyen. Aucun effet sur la pression artérielle n'a été observé lors de la prise de nitroglycérine 24 heures après l'administration d'une dose unique de vardénafile 20 mg. Toutefois, on ne dispose d'aucune information sur la possible potentialisation par le vardénafile de l'effet hypotenseur des dérivés nitrés. Par conséquent, leur utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Le nicorandil est une molécule hybride, activateur des canaux potassiques et dérivé nitré. En raison de la composante dérivé nitré, il peut entraîner une interaction grave avec le vardénafile.

Etant donné que l'administration d'alpha-bloquants en monothérapie peut entraîner une hypotension marquée, plus particulièrement une hypotension orthostatique et des syncopes, des études d'interactions médicamenteuses ont été menées avec le vardénafile.

Des cas d'hypotension artérielle (parfois symptomatiques) ont été observés dans deux études d'interaction chez un nombre significatif de volontaires sains normotendus, après titration forcée par alpha-bloquants (tamsulosine ou térazosine) à doses élevées, en association avec du vardénafile.

Chez les sujets traités par la térazosine, cette hypotension artérielle était plus fréquemment observée lorsque le vardénafile et la térazosine étaient donnés simultanément que lorsque les administrations étaient séparées par un intervalle de temps de 6 heures.

Sur la base de résultats d'études d'interaction réalisées avec le vardénafile chez des patients présentant une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) sous traitement stable par tamsulosine ou térazosine :

- Aucune diminution symptomatique de la pression artérielle n'a été observée chez les patients recevant un traitement stable par tamsulosine, lorsque le vardénafile était administré à des doses de 5, 10 ou 20 mg, bien que 3 des 21 patients traités par tamsulosine aient présenté des pressions artérielles systoliques transitoires inférieures à 85 mmHg.

- Un cas d'hypotension orthostatique symptomatique a été observé chez un des 21 patients traités par 5 mg de vardénafile en association simultanée à 5 ou 10 mg de térazosine. Cette hypotension n'était pas observée lorsque les administrations de 5 mg de vardénafile et de tamsulosine étaient espacées de 6 heures.

Par conséquent, un traitement concomitant par vardénafile doit être initié uniquement si le patient est stable sous traitement par alpha-bloquant. Chez ces patients, le vardénafile doit être instauré à la plus faible dose initiale recommandée, soit 5 mg. Levitra peut être administré à tout moment avec la tamsulosine. Comme pour les autres alpha-bloquants, un intervalle de temps entre les prises doit être respecté en cas de prise concomitante de vardénafile (voir rubrique 4.4).

Aucune interaction spécifique n'a été constatée en cas d'administration concomitante de vardénafile (20 mg) avec la warfarine (25 mg), substance métabolisée par le CYP2C9, ou avec la digoxine (0,375 mg).

La biodisponibilité relative du glibenclamide (3,5 mg) n'est pas modifiée par l'administration concomitante de vardénafile (20 mg). Dans une étude spécifique au cours de laquelle le vardénafile (20 mg) a été administré avec la nifédipine à libération prolongée (30 ou 60 mg) chez des patients hypertendus, il a été observé une diminution supplémentaire de la pression artérielle systolique de 6 mmHg en position couchée, et une diminution supplémentaire de 5 mmHg de la pression diastolique en position couchée, accompagnées d'une augmentation de la fréquence cardiaque de 4 bpm.

Lors d'une prise simultanée, le vardénafile (20 mg) ne potentialise pas les effets de l'alcool (concentration sanguine moyenne maximale d'alcool de 73 mg/dl) sur la pression artérielle ou la fréquence cardiaque et la pharmacocinétique du vardénafile n'est pas modifiée.

Le vardénafile (10 mg) ne potentialise pas l'allongement du temps de saignement induit par l'acide acétylsalicylique (2 x 81 mg).

4.6 Grossesse et allaitement

Levitra n'est pas indiqué chez la femme. Aucune étude avec le vardénafile n'a été réalisée chez la femme enceinte.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Comme des sensations vertigineuses et des troubles de la vision ont été rapportés au cours des études cliniques menées avec le vardénafile, les patients doivent connaître la manière dont ils réagissent au Levitra avant de conduire un véhicule, ou de manipuler des machines.

4.8 Effets indésirables

Plus de 9500 patients ont reçu Levitra au cours des essais cliniques. Les effets indésirables étaient généralement transitoires et d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus couramment rapportés chez au moins 10 % des patients sont des céphalées et des rougeurs de la face.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Classes de systèmes d'organes	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 < 1/10)	Peu fréquents (≥ 1/1 000 et < 1/100)*	Rares (≥ 1/10 000 et < 1/1 000)*	Fréquence non connue (ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles)
Troubles du système immunitaire				Hypersensibilité	
Troubles psychiatriques				Anxiété	
Troubles du système nerveux	Céphalée	Vertige	Somnolence	Syncope Convulsions Amnésie transitoire	
Troubles oculaires incluant examens complémentaires			Augmentation des sécrétions lacrymales Troubles de la vision (incluant augmentation de la perception lumineuse) Chromatopsie Conjonctivite Vision trouble	Augmentation de la pression intraoculaire	Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique Anomalies visuelles
Affections de l'oreille et du labyrinthe					Surdité soudaine**
Troubles cardiaques incluant examens complémentaires			Tachycardie Palpitations	Angine de poitrine Ischémie myocardique	Infarctus du myocarde
Troubles vasculaires incluant examens complémentaires	Rougeurs de la face		Hypertension Hypotension Hypotension orthostatique		
Troubles respiratoires thoraciques et médiastinaux		Congestion nasale	Dyspnée Epistaxis	�d�me du larynx	
Troubles gastro-intestinaux incluant examens complémentaires		Dyspepsie Nausée	Anomalies des tests hépatiques Elévation des γ GT		
Troubles cutanées et sous-cutanées			Réaction de photosensibilité œdème de la face Rash		

Classes de systèmes d'organes	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 < 1/10)	Peu fréquents (≥ 1/1 000 et < 1/100)*	Rares (≥ 1/10 000 et < 1/1 000)*	Fréquence non connue (ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif incluant examens complémentaires			Augmentation de la CPK (créatine phosphokinase sanguine) Myalgies Douleurs dorsales	Rigidité musculaire	
Troubles de la reproduction et mammaires				Priapisme Erections prolongées ou douloureuses	

* Pour les effets indésirables rapportés chez moins de 1% des patients, seuls sont listés ceux justifiant une attention particulière en raison de leur association possible à une maladie grave ou de leur pertinence clinique.

** Une diminution ou une perte soudaine de l'audition a été rapportée dans un petit nombre de cas lors de l'utilisation d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, dont le vardénafil, au cours d'essais cliniques et de la surveillance après commercialisation.

Rapports après commercialisation d'autres produits de la même classe : Troubles vasculaires : des événements cardiovasculaires graves tels que, hémorragies cérébrovasculaires, mort subite d'origine cardiaque, accident ischémique transitoire, angor instable et arythmie ventriculaire ont été rapportés lors de l'utilisation d'autres médicaments commercialisés de la même classe.

4.9 Surdosage

Lors d'études menées chez des volontaires sains, les doses uniques administrées allant jusqu'à 80 mg par jour ont été bien tolérées sans provoquer d'effets indésirables graves.

Le vardénafil administré à fortes doses répétées et supérieures à la posologie recommandée (40 mg deux fois par jour) a entraîné l'apparition de dorsalgies sévères. Ceci n'était associé à aucune forme de toxicité musculaire ou neurologique.

En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en œuvre selon les besoins. Une dialyse rénale ne devrait pas accélérer la clairance du produit, celui-ci étant fortement lié aux protéines plasmatiques et non éliminé de façon significative par les urines.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Médicament utilisé dans la dysfonction érectile, code ATC : G04B E09.

Le vardénafil est un traitement oral pour l'amélioration de la fonction érectile chez l'homme atteint de dysfonction érectile. Dans des conditions naturelles, c'est à dire avec une stimulation sexuelle, il restaure la fonction érectile déficiente favorisant l'afflux sanguin dans le pénis.

L'érection du pénis est un processus hémodynamique. Lors d'une stimulation sexuelle, le monoxyde d'azote est libéré. Le monoxyde d'azote active alors l'enzyme guanylate cyclase, entraînant une augmentation des concentrations de guanosine-monophosphate cyclique (GMPc) dans les corps caverneux. Il en résulte un relâchement des muscles lisses, favorisant l'afflux sanguin dans le pénis. La concentration de GMPc est régulée, à la fois par le taux de synthèse via la guanylate cyclase et par le taux de dégradation via la phosphodiesterase (PDE) hydrolysant le GMPc.

Le vardénafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), la principale forme de PDE présente dans les corps caverneux de l'homme. Le vardénafil potentialise l'effet du monoxyde d'azote endogène dans les corps caverneux en inhibant la PDE5. Lorsque le monoxyde d'azote est libéré en réponse à une stimulation sexuelle, l'inhibition de la PDE5 par le vardénafil entraîne une augmentation des taux de GMPc dans les corps caverneux. C'est pourquoi, une stimulation sexuelle est nécessaire pour que le vardénafil produise des effets pharmacologiques bénéfiques.

Des études *in vitro* ont montré que le vardénafil était plus sélectif pour la PDE5 que pour les autres isoenzymes de phosphodiesterases connues (15 fois plus que pour la PDE6, 130 fois plus que pour la PDE1, 300 fois plus que pour la PDE11, et 1000 fois plus que pour les isoenzymes PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 et PDE10).

Dans une étude de pléthysmographie pénienne (RigiScan), le vardénafil 20 mg a induit une érection suffisante pour une pénétration (60% de rigidité) chez certains hommes dès la quinzième minute suivant l'administration. La réponse globale de ces sujets au vardénafil s'est avérée statistiquement significative comparativement au placebo 25 minutes après l'administration.

Le vardénafil donne lieu à des baisses légères et transitoires de la pression artérielle qui, dans la majorité des cas, ne se traduit par aucun effet clinique. La baisse moyenne maximale de la pression artérielle systolique en position couchée, après administration de 20 mg et 40 mg de vardénafil a été respectivement de - 6,9 mmHg et de - 4,3 mmHg, comparativement au placebo. Ces baisses sont compatibles avec les effets vasodilatateurs des inhibiteurs de la PDE5, probablement en raison de l'augmentation des concentrations de GMPc dans les muscles vasculaires lisses. Le vardénafil administré à doses uniques et répétées allant jusqu'à 40 mg, n'a induit aucune modification cliniquement significative de l'ECG chez des volontaires sains de sexe masculin.

Une étude randomisée, en double aveugle, croisée, en administration unique a été conduite chez 59 volontaires sains de sexe masculin afin de comparer les effets sur l'intervalle QT du vardénafil (10 mg et 80 mg), du sildénafil (50 mg et 400 mg) et ceux d'un placebo. La moxifloxacine (400 mg) a été utilisée comme témoin interne actif. Les effets sur l'intervalle QT ont été mesurés une heure après la prise (Tmax moyen pour le vardénafil). L'objectif primaire de cette étude était d'exclure un effet supérieur à 10 msec (afin de démontrer l'absence d'effet), d'une dose unique de vardénafil 80mg administrée par voie orale, sur l'intervalle QTc par comparaison au placebo et mesuré, à l'aide de la formule de correction de Fridericia ($QTcF = QT/RR^{1/3}$), par la variation à partir de la valeur basale 1 heure après l'administration. Les résultats concernant le vardénafil ont montré une augmentation du QTc (Fridericia) de 8 msec (90% IC: 6-9) et de 10msec (90% IC : 8-11) respectivement aux doses de 10 mg et 80 mg par comparaison au placebo et une augmentation du QTci de 4 msec (90% IC : 3-6) et 6 msec (90% IC : 4-7) respectivement aux doses de 10 mg et 80 mg par comparaison au placebo, 1 heure après l'administration. Au Tmax, seule la variation moyenne du QTcF pour le vardénafil 80mg a été en dehors des limites établies dans l'étude (moyenne 10 msec, 90% IC : 8-11). En utilisant la formule de correction individuelle, aucune des valeurs ne s'est retrouvée en dehors des limites.

Une étude après commercialisation a été conduite chez 44 volontaires sains recevant, en dose unique, 10 mg de vardénafil ou 50 mg de sildénafil administré en association avec 400 mg de gatifloxacine, médicament présentant un effet comparable sur l'intervalle QT. Cette étude a montré pour le

vardénafil comme pour le sildénafil une augmentation de l'effet de QTc (Frederica) de 4 msec (vardénafil) et 5 msec (sildénafil) en comparaison à leur administration seuls. L'impact clinique de ces variations est actuellement inconnu.

Autres informations concernant les essais cliniques

Dans les essais cliniques, le vardénafil a été administré à plus de 3750 hommes souffrant de dysfonction érectile (DE) âgés de 18 à 89 ans, dont beaucoup présentaient plusieurs pathologies comorbides. Plus de 1630 patients ont été traités avec Levitra pendant 6 mois ou plus. Parmi eux, plus de 730 patients ont été traités pendant un an ou plus.

Les groupes de patients suivants étaient représentés : personnes âgées (22 %), patients souffrant d'hypertension (35 %), de diabète sucré (29 %), de cardiopathie ischémique et autres maladies cardiovasculaires (7 %), de pneumopathies chroniques (5 %), d'hyperlipidémie (22 %), de dépression (5 %), d'une prostatectomie radicale (9 %). En revanche, les groupes suivants étaient peu représentés dans les études cliniques : personnes âgées (> 75 ans – 2,4 %), et patients présentant certaines affections cardiovasculaires (voir rubrique 4.3). Aucun essai clinique n'a été conduit chez des patients souffrant de maladies du SNC (à l'exception des patients ayant une lésion médullaire), patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère, patients ayant subi une chirurgie (à l'exception d'une prostatectomie avec conservation des nerfs érecteurs), un traumatisme ou une radiothérapie pelvienne et patients présentant des troubles de la libido ou des malformations anatomiques du pénis.

Durant les études pivotales, le traitement avec le vardénafil s'est traduit par une amélioration de la fonction érectile, comparativement au placebo. Chez un petit nombre de patients, où le rapport sexuel est intervenu jusqu'à 4 à 5 heures après l'administration de vardénafil, le taux de succès a constamment été supérieur à celui constaté avec le placebo pour ce qui concerne la pénétration et le maintien de l'érection.

Au cours des études à dose fixe chez une large population d'hommes souffrant de dysfonction érectile, le taux de pénétration réussie (SEP2) a été de 68 % (5 mg), 76 % (10 mg) et 80 % (20 mg), comparativement au placebo (49 %) sur une durée d'étude de 3 mois. Dans cette large population atteinte de dysfonction érectile, la proportion de patients capables de maintenir leurs érections (SEP3) a été de 53 % (5 mg), 63 % (10 mg) et 65 % (20 mg) comparativement au placebo (29 %).

En cumulant les données issues des principales études cliniques d'efficacité, la proportion de patients sous vardénafil ayant obtenu avec succès une pénétration était répartie de la manière suivante : troubles érectiles psychogènes (77-87 %), troubles érectiles mixtes (69-83 %), troubles érectiles organiques (64-75 %), personnes âgées (52-75 %), cardiopathie ischémique (70-73 %), hyperlipidémie (62-73 %), pneumopathie chronique (74-78 %), dépression (59-69 %), patients sous traitement antihypertenseur concomitant (62-73 %).

Au cours d'une étude clinique chez des patients diabétiques, le vardénafil à la dose de 10 mg et 20 mg a significativement amélioré le score du domaine de la fonction érectile, la capacité à obtenir et à maintenir une érection suffisamment longue pour permettre un rapport sexuel et une rigidité pénienne comparativement au placebo. Les taux de réponse concernant l'obtention et le maintien de l'érection ont été de 61 % et 49 % avec 10 mg et de 64 % et 54 % avec 20 mg de vardénafil, comparativement à 36 % et 23 % avec le placebo, chez les patients parvenus au terme des trois mois de traitement.

Au cours d'une étude clinique chez des patients ayant subi une prostatectomie, le vardénafil à la dose de 10 et 20 mg a significativement amélioré le score du domaine de la fonction érectile, la capacité à obtenir et à maintenir une érection suffisamment longue pour permettre un rapport sexuel et une rigidité pénienne comparativement au placebo. Les taux de réponse concernant l'obtention et le maintien de l'érection ont été de 47 % et 37 % avec 10 mg et de 48 % et 34 % avec 20 mg de vardénafil comparativement à 22 % et 10 % avec le placebo, chez les patients parvenus au terme des trois mois de traitement.

Au cours d'une étude clinique réalisée à doses variables chez des patients présentant une lésion médullaire, le vardénafil a amélioré de façon significative le score du domaine de la fonction érectile,

la capacité à obtenir et à maintenir une érection suffisamment longue pour permettre un rapport sexuel et la rigidité pénienne, par rapport au placebo. Le nombre de patients pour lesquels le score du domaine IIEF s'est normalisé (>26) était de 53% avec le vardénafil comparativement à 9% avec le placebo. Les taux de réponse concernant l'obtention et le maintien de l'érection ont été de 76% et 59% avec le vardénafil comparativement à 41% et 22% avec le placebo, chez les patients parvenus au terme des trois mois de traitement. Ces différences étaient cliniquement et statistiquement significatives ($p < 0.001$).

La tolérance et l'efficacité du vardénafil se maintenaient dans les études à long terme.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le vardénafil est rapidement absorbé. Chez certains patients, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes à peine 15 minutes après administration orale. Toutefois, dans 90% des cas, les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en 30 à 120 minutes (médiane : 60 minutes) après administration orale chez un sujet à jeun. La biodisponibilité orale absolue est de 15% en moyenne. Après administration orale de vardénafil, l'augmentation de l'AUC et de la C_{max} est proportionnelle à la dose sur l'intervalle recommandé (de 5 à 20 mg).

Lorsque le vardénafil est pris avec un repas riche en graisse (contenant 57 % de matières grasses), la vitesse d'absorption est diminuée, avec un allongement médian du T_{max} de 1 heure et une baisse moyenne de la C_{max} de 20%. L'AUC du vardénafil n'est pas modifiée. Après un repas contenant 30% de matières grasses, les caractéristiques de l'absorption du vardénafil (t_{max} , C_{max} , et AUC) sont inchangées comparativement à son administration à jeun.

Distribution

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre du vardénafil est de 208 l, ce qui suggère une distribution tissulaire. Le vardénafil et son principal métabolite circulant (M1) sont fortement liés aux protéines plasmatiques (environ 95% pour le vardénafil ou M1). Pour le vardénafil ainsi que pour M1, la liaison aux protéines est indépendante des concentrations médicamenteuses totales.

Chez des volontaires sains recevant du vardénafil, moins de 0,00012% de la dose administrée se retrouvait dans l'éjaculat obtenu 90 minutes après l'administration.

Métabolisme

Le vardénafil est principalement métabolisé par métabolisme hépatique via l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP) avec la contribution des isoformes CYP3A5 et CYP2C.

Chez l'homme, le principal métabolite circulant (M1) est produit par N-déséthylation du vardénafil et est ensuite lui-même métabolisé ; sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 4 heures. Une partie de ce métabolite M1 se retrouve sous forme glucuronocconjuguée dans la circulation systémique. Le profil de sélectivité de ce métabolite M1 pour les phosphodiésterases est similaire à celui du vardénafil ; *in vitro*, sa puissance d'inhibition vis-à-vis de la phosphodiésterase de type 5 équivaut à environ 28 % de celle du vardénafil, contribuant ainsi à hauteur d'environ 7 % à l'efficacité du médicament.

Élimination

Le coefficient d'épuration totale du vardénafil est de 56 l/h ; la demi-vie d'élimination terminale qui en résulte est de l'ordre de 4 à 5 heures. Après administration orale, le vardénafil est éliminé sous forme de métabolites, principalement dans les fèces (environ 91-95% de la dose administrée) et, dans une moindre mesure, dans les urines (environ 2-6% de la dose administrée).

Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers

Sujets âgés

Chez des volontaires sains âgés de 65 ans et plus, la clairance hépatique du vardénafil était diminuée par rapport à celle observée chez des volontaires sains plus jeunes (âgés de 18 - 45 ans). En moyenne, les hommes âgés présentaient une AUC du vardénafil augmentée de 52 % et une C_{\max} augmentée de 34 % par rapport à celle des hommes plus jeunes (voir rubrique 4.2).

Insuffisants rénaux

Chez les volontaires présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine : 30 - 80 ml/min), le profil pharmacocinétique du vardénafil était comparable à celui d'un groupe témoin ayant une fonction rénale normale. Chez les volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'AUC moyenne était augmentée de 21 % et la C_{\max} moyenne diminuée de 23 % par rapport aux volontaires sans insuffisance rénale. Aucune corrélation statistiquement significative n'a été observée entre la clairance de la créatinine et l'exposition au vardénafil (AUC et C_{\max}) (voir rubrique 4.2). Les caractéristiques pharmacocinétiques du vardénafil n'ont pas été étudiées chez les patients nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.3).

Insuffisants hépatiques

Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (A et B dans la classification de Child-Pugh), la clairance du vardénafil était diminuée proportionnellement au degré de l'atteinte hépatique. Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (A dans la classification de Child-Pugh), l'AUC et la C_{\max} moyennes du vardénafil étaient augmentées de 17 % et 22 % respectivement, comparativement aux sujets sains. Chez les patients avec insuffisance modérée (B dans la classification de Child-Pugh), l'AUC et la C_{\max} moyennes étaient augmentées de 160 % et de 133 % respectivement, comparativement aux sujets sains (voir rubrique 4.2). Les caractéristiques pharmacocinétiques du vardénafil n'ont pas été étudiées chez les insuffisants hépatiques sévères (C dans la classification de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme sur la base d'études habituelles de pharmaco-toxicologie, toxicologie chronique, génotoxicité, carcinogénicité et toxicologie de la reproduction.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu :

crospovidone
stéarate de magnésium
cellulose microcristalline
silice colloïdale anhydre

Pelliculage :

macrogol 400
hypromellose
dioxyde de titane (E171)
oxyde de fer jaune (E172)
oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blisters PP/Aluminium en boîtes de 2, 4, 8 et 12 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
D-51368 Leverkusen
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/248/009-012

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 6 Mars 2003

Date du dernier renouvellement : 6 Mars 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHÉ**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Bayer HealthCare AG
D-51368 Leverkusen
Allemagne

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament soumis à prescription médicale.

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Sans objet.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Levitra 5 mg, comprimés pelliculés
vardénafil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 5 mg de vardénafil (sous forme de chlorhydrate trihydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

2 comprimés pelliculés
4 comprimés pelliculés
8 comprimés pelliculés
12 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Levitra 5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Levitra 5 mg, comprimés pelliculés
vardénafil

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Levitra 10 mg, comprimés pelliculés
vardénafil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg de vardénafil (sous forme de chlorhydrate trihydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

2 comprimés pelliculés
4 comprimés pelliculés
8 comprimés pelliculés
12 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Levitra 10 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Levitra 10 mg, comprimés pelliculés
vardénafil

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Levitra 20 mg, comprimés pelliculés
vardénafil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 20 mg de vardénafil (sous forme de chlorhydrate trihydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

2 comprimés pelliculés
4 comprimés pelliculés
8 comprimés pelliculés
12 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Levitra 20 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Levitra 20 mg, comprimés pelliculés
vardénafil

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Levitra 5 mg, comprimé pelliculé Vardénafil

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables s'aggrave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Levitra et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Levitra
3. Comment prendre Levitra
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Levitra
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE LEVITRA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Levitra appartient à un groupe de médicaments utilisé dans le traitement des difficultés à obtenir ou maintenir une érection (dysfonction érectile).

A propos de la dysfonction érectile

Au moins un homme sur dix présente parfois des difficultés à obtenir ou à maintenir une érection. Les causes peuvent être d'ordre physique ou psychologique, ou le plus souvent, un mélange des deux. Quelle que soit la cause, en raison d'une modification des muscles et des vaisseaux sanguins, il ne reste pas assez au niveau du pénis pour le rendre et le maintenir rigide.

Comment Levitra agit-il

Levitra agira seulement en cas de stimulation sexuelle. Il réduit l'action d'une substance chimique de l'organisme qui met fin à l'érection. Levitra permet une érection d'une durée suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LEVITRA

Ne prenez jamais Levitra

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au vardénafil ou à l'un des autres composants contenus dans Levitra. Voir les composants cités en rubrique 6. Les signes d'une réaction allergique peuvent être des réactions cutanées, des démangeaisons, un gonflement du visage ou des lèvres et une respiration courte.
- Si vous prenez des médicaments contenant des dérivés nitrés tels que la nitroglycérine pour l'angor ou des donneurs de monoxyde d'azote comme le nitrite d'amyle, l'utilisation de Levitra peut modifier sérieusement votre tension artérielle.
- Si vous êtes actuellement traité par du ritonavir, de l'indinavir ou un médicament anti-VIH.
- Si vous avez plus de 75 ans et que vous êtes actuellement traité par du kétoconazole, de l'itraconazole ou un médicament anti-fongique.

- Si vous avez de graves problèmes cardiaques ou du foie.
- Si vous êtes sous dialyse rénale.
- Si vous avez eu récemment un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque.
- Si vous avez eu, ou avez une faible tension artérielle.
- Si votre famille présente des antécédents de maladies dégénératives des yeux (comme la rétinite pigmentaire).
- Si vous avez déjà présenté une pathologie incluant une perte de la vision due à l'atteinte du nerf optique liée à un apport sanguin insuffisant appelée neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN).

Faites attention avec Levitra

- Si vous avez des troubles cardiaques, il peut être risqué pour vous d'avoir une activité sexuelle.
- Si vous souffrez d'irrégularités du rythme cardiaque (arythmies cardiaques) ou de maladies cardiaques héréditaires affectant votre électrocardiogramme.
- Si vous avez une malformation anatomique du pénis telle que l'angulation, la maladie de La Peyronie et la sclérose des corps caverneux.
- Si vous avez une maladie pouvant être à l'origine d'érections qui ne cessent pas (*priapisme*). Ces maladies sont *la drépanocytose, le myélome multiple et la leucémie*.
- Si vous avez un ulcère à l'estomac (aussi appelé ulcère gastrique).
- Si vous avez des troubles de la coagulation (tel que l'hémophilie).
- Si vous utilisez habituellement d'autres traitements pour la dysfonction érectile.
- Si vous ressentez une diminution ou une perte soudaine de la vision, arrêtez de prendre Levitra et contactez immédiatement votre médecin.

Levitra est indiqué chez l'homme de 18 ans ou plus.

Il n'est pas susceptible d'être utilisé chez la femme, l'enfant ou le garçon de moins de 18 ans.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Levitra s'associe avec la plupart des autres médicaments mais certains médicaments peuvent poser problèmes, particulièrement les suivants :

- Les dérivés nitrés, médicaments pour traiter l'angine de poitrine, ou les donneurs de monoxyde d'azote comme le nitrite d'amyle. Utiliser ces médicaments avec Levitra peut modifier sérieusement votre tension artérielle. *Parlez en à votre médecin sans prendre Levitra.*
- Médicaments pour le traitement des troubles du rythme cardiaque tels que la quinidine, la procainamide, l'amiodarone ou le sotalol.
- Le ritonavir ou l'indinavir, médicaments contre le HIV. *Parlez en à votre médecin sans prendre Levitra.*
- Le kétoconazole ou l'itraconazole, médicaments antifongiques.
- L'érythromycine ou la clarithromycine, antibiotiques appartenant à la classe des macrolides.
- Les alpha-bloquants, médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'augmentation du volume de la prostate (hyperplasie bénigne de la prostate).

Aliments et boissons

- Vous pouvez prendre Levitra avec ou sans nourriture, mais de préférence pas après un repas lourd ou riche en graisses car cela pourrait retarder l'effet.
- Ne buvez pas de jus de pamplemousse lorsque vous prenez Levitra. Cela peut interférer avec l'effet habituel du médicament.
- Les boissons alcoolisées peuvent rendre l'érection plus difficile.

Grossesse et allaitement

Levitra n'est pas indiqué chez la femme.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Levitra peut chez certaines personnes entraîner des sensations vertigineuses ou des troubles de la vision. Si vous avez des vertiges ou si votre vision est modifiée après la prise de Levitra, ne conduisez pas ou n'utilisez pas d'instruments ou de machines.

3. COMMENT PRENDRE LEVITRA

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien. La dose habituelle est 10 mg.

Prendre un comprimé de Levitra environ 25 à 60 minutes avant une relation sexuelle. En cas de stimulation sexuelle vous pouvez obtenir une érection à partir de 25 minutes, jusqu'à 4 à 5 heures après la prise de Levitra.

- Avalez le comprimé avec un verre d'eau.
- Vous ne devez pas utiliser Levitra plus d'une fois par jour.

Si vous avez l'impression que l'effet de Levitra est trop fort ou trop faible, informez-en votre médecin. Il pourra vous proposer une posologie différente en fonction de l'efficacité observée.

Si vous avez pris plus de Levitra que vous n'auriez dû

Les hommes qui prennent trop de Levitra peuvent souffrir de maux de dos sévères. Si vous avez pris plus de Levitra que vous n'auriez dû, informez votre médecin.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Levitra peut provoquer des effets indésirables, bien que tous ne soient pas sujets. La plupart de ces effets sont légers à modérés. La probabilité de survenue d'un effet indésirable est décrite selon les catégories suivantes :

Effets indésirables les plus fréquents (*affectant plus de 1 personne sur 10*)

- Maux de tête
- Rougeurs du visage

Effets indésirables fréquents (*affectant 1 à 10 personnes sur 100*)

- Indigestion
- Nausées
- Sensations vertigineuses
- Nez qui coule ou nez bouché

Effets indésirables peu fréquents (*affectant 1 à 10 personnes sur 1000*)

- Sensibilité de la peau à la lumière
- Tension artérielle élevée ou faible
- Douleur dorsale ou musculaire
- Effets sur la vision
- Inflammation ou yeux humides
- Eruptions cutanées
- Somnolence
- Prise de sang: élévation de certaines enzymes du foie
- Augmentation du taux sanguin d'une enzyme musculaire (créatine phosphokinase)
- Difficulté à respirer
- Tachycardie ou palpitations
- Saignements du nez
- Œdème du visage

Effets indésirables rares (affectant 1 à 10 personnes sur 10 000)

- Evanouissement
- Raideur musculaire
- Augmentation de la tension oculaire (glaucome)
- Erections prolongées ou douloureuses
- Réaction allergique
- Effets sur le cœur (tel que l'angine de poitrine)
- Anxiété
- Œdème au niveau de la gorge
- Perte de mémoire temporaire (tel que amnésie transitoire)
- Convulsions

Une perte ou une diminution de la vision, partielle, soudaine, temporaire ou permanente, d'un ou des deux yeux a été ressentie par des patients.

Une diminution ou une perte soudaine de l'audition a été rapportée.

Si un des effets mentionnés s'aggrave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin..

5. COMMENT CONSERVER LEVITRA

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Levitra après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Levitra

- La substance active est le vardénafil. Chaque comprimé contient 5 mg de vardénafil (sous forme de chlorhydrate trihydraté).
- Les autres composants des comprimés sont :
Comprimé nu : crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre.
Pelliculage : macrogol 400, hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

Comment se présente Levitra et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Levitra 5 mg sont oranges, marqués par la « croix Bayer » sur une face et le dosage « 5 » sur l'autre face. Ils sont conditionnés en boîtes de 2, 4, 8, ou 12 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché : Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Allemagne

Fabricant: Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Allemagne

Pour toute information concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Bayer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Luxembourg/Luxemburg

Bayer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел.: +359 02 81 401 01

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.: +36-1-487-4100

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: +420 2 22001111

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45-23 50 00

Nederland

Bayer B.V., Bayer Schering Pharma
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Norge

Bayer AS
Tlf:+47 24 11 18 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Bayer Santé
Tél: +33-3 - 20 20 80 80

România

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

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 74 77 47

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: +371-67312687

United Kingdom

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

Lietuva

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Levitra 10 mg, comprimé pelliculé Vardénafil

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables s'aggrave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Levitra et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Levitra
3. Comment prendre Levitra
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Levitra
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE LEVITRA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Levitra appartient à un groupe de médicaments utilisé dans le traitement des difficultés à obtenir ou maintenir une érection (dysfonction érectile).

A propos de la dysfonction érectile

Au moins un homme sur dix présente parfois des difficultés à obtenir ou à maintenir une érection. Les causes peuvent être d'ordre physique ou psychologique, ou le plus souvent, un mélange des deux. Quelle que soit la cause, en raison d'une modification des muscles et des vaisseaux sanguins, il ne reste pas assez au niveau du pénis pour le rendre et le maintenir rigide.

Comment Levitra agit-il

Levitra agira seulement en cas de stimulation sexuelle. Il réduit l'action d'une substance chimique de l'organisme qui met fin à l'érection. Levitra permet une érection d'une durée suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LEVITRA

Ne prenez jamais Levitra

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au vardénafil ou à l'un des autres composants contenus dans Levitra. Voir les composants cités en rubrique 6. Les signes d'une réaction allergique peuvent être des réactions cutanées, des démangeaisons, un gonflement du visage ou des lèvres et une respiration courte.
- Si vous prenez des médicaments contenant des dérivés nitrés tels que la nitroglycérine pour l'angor ou des donneurs de monoxyde d'azote comme le nitrite d'amyle, l'utilisation de Levitra peut modifier sérieusement votre tension artérielle.
- Si vous êtes traité actuellement par du ritonavir, de l'indinavir ou un médicament anti-VIH.

- Si vous avez plus de 75 ans et que vous êtes actuellement traité par du kétoconazole, de l'itraconazole ou un médicament anti-fongique.
- Si vous avez de graves problèmes cardiaques ou du foie.
- Si vous êtes sous dialyse rénale.
- Si vous avez eu récemment un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque.
- Si vous avez eu, ou avez une faible tension artérielle.
- Si votre famille présente des antécédents de maladies dégénératives des yeux (comme la rétinite pigmentaire).
- Si vous avez déjà présenté une pathologie incluant une perte de la vision due à l'atteinte du nerf optique liée à un apport sanguin insuffisant appelée neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle (NOIAN).

Faites attention avec Levitra

- Si vous avez des troubles cardiaques, il peut être risqué pour vous d'avoir une activité sexuelle.
- Si vous souffrez d'irrégularités du rythme cardiaque (arythmies cardiaques) ou de maladies cardiaques héréditaires affectant votre électrocardiogramme.
- Si vous avez une malformation anatomique du pénis telle que l'angulation, la maladie de La Peyronie et la sclérose des corps caverneux.
- Si vous avez une maladie pouvant être à l'origine d'érections qui ne cessent pas (*priapisme*). Ces maladies sont *la drépanocytose, le myélome multiple et la leucémie*.
- Si vous avez un ulcère à l'estomac (aussi appelé ulcère gastrique).
- Si vous avez des troubles de la coagulation (tel que l'hémophilie).
- Si vous utilisez habituellement d'autres traitements pour la dysfonction érectile.
- Si vous ressentez une diminution ou une perte soudaine de la vision, arrêtez de prendre Levitra et contactez immédiatement votre médecin.

Levitra est indiqué chez l'homme de 18 ans ou plus.

Il n'est pas susceptible d'être utilisé chez la femme, l'enfant ou le garçon de moins de 18 ans.

Prise d'autres médicaments :

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Levitra s'associe avec la plupart des autres médicaments mais certains médicaments peuvent poser problèmes, particulièrement les suivants :

- Les dérivés nitrés, médicaments pour traiter l'angine de poitrine, ou les donneurs de monoxyde d'azote comme le nitrite d'amyle. Utiliser ces médicaments avec Levitra peut modifier sérieusement votre tension artérielle. *Parlez-en à votre médecin sans prendre Levitra.*
- Médicaments pour le traitement des troubles du rythme cardiaque tels que la quinidine, la procainamide, l'amiodarone ou le sotalol
- Le ritonavir ou l'indinavir, médicaments contre le HIV. *Parlez-en à votre médecin sans prendre Levitra.*
- Le kétoconazole ou l'itraconazole, médicaments antifongiques
- L'érythromycine ou la clarithromycine, antibiotiques appartenant à la classe des macrolides.
- Les alpha-bloquants, médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'augmentation du volume de la prostate (hyperplasie bénigne de la prostate).

Aliments et boissons

- Vous pouvez prendre Levitra avec ou sans nourriture, mais de préférence pas après un repas lourd ou riche en graisses car cela pourrait retarder l'effet.
- Ne buvez pas de jus de pamplemousse lorsque vous prenez Levitra. Cela peut interférer avec l'effet habituel du médicament.
- Les boissons alcoolisées peuvent rendre l'érection plus difficile.

Grossesse et allaitement

Levitra n'est pas indiqué chez la femme.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Levitra peut chez certaines personnes entraîner des sensations vertigineuses ou des troubles de la vision. Si vous avez des vertiges ou si votre vision est modifiée après la prise de Levitra, ne conduisez pas ou n'utilisez pas d'instruments ou de machines.

3. COMMENT PRENDRE LEVITRA

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien. La dose habituelle est 10 mg.

Prendre un comprimé de Levitra environ 25 à 60 minutes avant une relation sexuelle. En cas de stimulation sexuelle vous pouvez obtenir une érection à partir de 25 minutes, jusqu'à 4 à 5 heures après la prise de Levitra.

- Avalez le comprimé avec un verre d'eau.
- Vous ne devez pas utiliser Levitra plus d'une fois par jour.

Si vous avez l'impression que l'effet de Levitra est trop fort ou trop faible, informez-en votre médecin. Il pourra vous proposer une posologie différente en fonction de l'efficacité observée.

Si vous avez pris plus de Levitra que vous n'auriez dû

Les hommes qui prennent trop de Levitra peuvent souffrir de maux de dos sévères. Si vous avez pris plus de Levitra que vous n'auriez dû, informez votre médecin.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Levitra peut provoquer des effets indésirables, bien que tous ne soient pas sujets. La plupart de ces effets sont légers à modérés. La probabilité de survenue d'un effet indésirable est décrite selon les catégories suivantes :

Effets indésirables les plus fréquents (*affectant plus de 1 personne sur 10*)

- Maux de tête
- Rougeurs du visage

Effets indésirables fréquents (*affectant 1 à 10 personnes sur 100*)

- Indigestion
- Nausées
- Sensations vertigineuses
- Nez qui coule ou nez bouché

Effets indésirables peu fréquents (*affectant 1 à 10 personnes sur 1000*)

- Sensibilité de la peau à la lumière
- Tension artérielle élevée ou faible
- Douleur dorsale ou musculaire
- Effets sur la vision
- Inflammation ou yeux humides
- Eruptions cutanées
- Somnolence
- Prise de sang: élévation de certaines enzymes du foie
- Augmentation du taux sanguin d'une enzyme musculaire (créatine phosphokinase)
- Difficulté à respirer
- Tachycardie ou palpitations
- Saignements du nez
- Œdème du visage

Effets indésirables rares (*affectant 1 à 10 personnes sur 10 000*)

- Evanouissement
- Raideur musculaire
- Augmentation de la tension oculaire (glaucome)
- Erections prolongées ou douloureuses
- Réaction allergique
- Effets sur le cœur (tel que l'angine de poitrine)
- Anxiété
- Œdème au niveau de la gorge
- Perte de mémoire temporaire (tel que amnésie transitoire)
- Convulsions

Une perte ou une diminution de la vision, partielle, soudaine, temporaire ou permanente, d'un ou des deux yeux a été ressentie par des patients.

Une diminution ou une perte soudaine de l'audition a été rapportée.

Si un des effets mentionnés s'aggrave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER LEVITRA

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Levitra après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Levitra

- La substance active est le vardénafil. Chaque comprimé contient 10 mg de vardénafil (sous forme de chlorhydrate trihydraté).
- Les autres composants des comprimés sont :
Comprimé nu : crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre.
Pelliculage : macrogol 400, hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

Comment se présente Levitra et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Levitra 10 mg sont oranges, marqués par la « croix Bayer » sur une face et le dosage « 10 » sur l'autre face. Ils sont conditionnés en boîtes de 2, 4, 8, ou 12 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché : Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Allemagne

Fabricant: Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Allemagne

Pour toute information concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Bayer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Luxembourg/Luxemburg

Bayer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел.: +359 02 81 401 01

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.: +36-1-487-4100

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: +420 2 22001111

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45-23 50 00

Nederland

Bayer B.V., Bayer Schering Pharma
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Norge

Bayer AS
Tlf:+47 24 11 18 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Bayer Santé
Tél: +33-3 - 20 20 80 80

România

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

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 74 77 47

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: +371-67312687

United Kingdom

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

Lietuva

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Levitra 20 mg, comprimé pelliculé Vardénafil

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables s'aggrave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Levitra et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Levitra
3. Comment prendre Levitra
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Levitra
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE LEVITRA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Levitra appartient à un groupe de médicaments utilisé dans le traitement des difficultés à obtenir ou maintenir une érection (dysfonction érectile).

A propos de la dysfonction érectile

Au moins un homme sur dix présente parfois des difficultés à obtenir ou à maintenir une érection. Les causes peuvent être d'ordre physique ou psychologique, ou le plus souvent, un mélange des deux. Quelle que soit la cause, en raison d'une modification des muscles et des vaisseaux sanguins, il ne reste pas assez au niveau du pénis pour le rendre et le maintenir rigide.

Comment Levitra agit-il

Levitra agira seulement en cas de stimulation sexuelle. Il réduit l'action d'une substance chimique de l'organisme qui met fin à l'érection. Levitra permet une érection d'une durée suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LEVITRA ?

Ne prenez jamais Levitra

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au vardénafil ou à l'un des autres composants contenus dans Levitra. Voir les composants cités en rubrique 6. Les signes d'une réaction allergique peuvent être des réactions cutanées, des démangeaisons, un gonflement du visage ou des lèvres et une respiration courte.
- Si vous prenez des médicaments contenant des dérivés nitrés tels que la nitroglycérine pour l'angor ou des donneurs de monoxyde d'azote comme le nitrite d'amyle, l'utilisation de Levitra peut modifier sérieusement votre tension artérielle.
- Si vous êtes traité actuellement par du ritonavir, de l'indinavir ou un médicament anti-VIH.

- Si vous avez plus de 75 ans et que vous êtes actuellement traité par du kétoconazole, de l'itraconazole ou un médicament anti-fongique.
- Si vous avez de graves problèmes cardiaques ou du foie.
- Si vous êtes sous dialyse rénale.
- Si vous avez eu récemment un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque.
- Si vous avez eu, ou avez une faible tension artérielle.
- Si votre famille présente des antécédents de maladies dégénératives des yeux (comme la rétinite pigmentaire).
- Si vous avez déjà présenté une pathologie incluant une perte de la vision due à l'atteinte du nerf optique liée à un apport sanguin insuffisant appelée neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle (NOIAN).

Faites attention avec Levitra

- Si vous avez des troubles cardiaques, il peut être risqué pour vous d'avoir une activité sexuelle.
- Si vous souffrez d'irrégularités du rythme cardiaque (arythmies cardiaques) ou de maladies cardiaques héréditaires affectant votre électrocardiogramme.
- Si vous avez une malformation anatomique du pénis telle que l'angulation, la maladie de La Peyronie et la sclérose des corps caverneux.
- Si vous avez une maladie pouvant être à l'origine d'érections qui ne cessent pas (*priapisme*). Ces maladies sont *la drépanocytose, le myélome multiple et la leucémie*.
- Si vous avez un ulcère à l'estomac (aussi appelé ulcère gastrique).
- Si vous avez des troubles de la coagulation (tel que l'hémophilie).
- Si vous utilisez habituellement d'autres traitements pour la dysfonction érectile.
- Si vous ressentez une diminution ou une perte soudaine de la vision, arrêtez de prendre Levitra et contactez immédiatement votre médecin.

Levitra est indiqué chez l'homme de 18 ans ou plus.

Il n'est pas susceptible d'être utilisé chez la femme, l'enfant ou le garçon de moins de 18 ans.

Prise d'autres médicaments :

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Levitra s'associe avec la plupart des autres médicaments mais certains médicaments peuvent poser problèmes, particulièrement les suivants :

- Les dérivés nitrés, médicaments pour traiter l'angine de poitrine, ou les donneurs de monoxyde d'azote comme le nitrite d'amyle. Utiliser ces médicaments avec Levitra peut modifier sérieusement votre tension artérielle. *Parlez-en à votre médecin sans prendre Levitra.*
- Médicaments pour le traitement des troubles du rythme cardiaque tels que la quinidine, la procainamide, l'amiodarone ou le sotalol.
- Le ritonavir ou l'indinavir, médicaments contre le HIV. *Parlez-en à votre médecin sans prendre Levitra.*
- Le kétoconazole ou l'itraconazole, médicaments antifongiques.
- L'érythromycine ou la clarithromycine, antibiotiques appartenant à la classe des macrolides.
- Les alpha-bloquants, médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'augmentation du volume de la prostate (hyperplasie bénigne de la prostate).

Aliments et boissons

- Vous pouvez prendre Levitra avec ou sans nourriture, mais de préférence pas après un repas lourd ou riche en graisses car cela pourrait retarder l'effet.
- Ne buvez pas de jus de pamplemousse lorsque vous prenez Levitra. Cela peut interférer avec l'effet habituel du médicament.
- Les boissons alcoolisées peuvent rendre l'érection plus difficile.

Grossesse et allaitement

Levitra n'est pas indiqué chez la femme.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Levitra peut chez certaines personnes entraîner des sensations vertigineuses ou des troubles de la vision. Si vous avez des vertiges ou si votre vision est modifiée après la prise de Levitra, ne conduisez pas ou n'utilisez pas d'instruments ou de machines.

3. COMMENT PRENDRE LEVITRA

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien. La dose habituelle est 10 mg.

Prendre un comprimé de Levitra environ 25 à 60 minutes avant une relation sexuelle. En cas de stimulation sexuelle vous pouvez obtenir une érection à partir de 25 minutes, jusqu'à 4 à 5 heures après la prise de Levitra.

- Avalez le comprimé avec un verre d'eau.
- Vous ne devez pas utiliser Levitra plus d'une fois par jour.

Si vous avez l'impression que l'effet de Levitra est trop fort ou trop faible, informez-en votre médecin. Il pourra vous proposer une posologie différente en fonction de l'efficacité observée.

Si vous avez pris plus de Levitra que vous n'auriez dû

Les hommes qui prennent trop de Levitra peuvent souffrir de maux de dos sévères. Si vous avez pris plus de Levitra que vous n'auriez dû, informez votre médecin.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Levitra peut provoquer des effets indésirables, bien que tous ne soient pas sujets. La plupart de ces effets sont légers à modérés. La probabilité de survenue d'un effet indésirable est décrite selon les catégories suivantes :

Effets indésirables les plus fréquents (*affectant plus de 1 personne sur 10*)

- Maux de tête
- Rougeurs du visage

Effets indésirables fréquents (*affectant 1 à 10 personnes sur 100*)

- Indigestion
- Nausées
- Sensations vertigineuses
- Nez qui coule ou nez bouché

Effets indésirables peu fréquents (*affectant 1 à 10 personnes sur 1000*)

- Sensibilité de la peau à la lumière
- Tension artérielle élevée ou faible
- Douleur dorsale ou musculaire
- Effets sur la vision
- Inflammation ou yeux humides
- Eruptions cutanées
- Somnolence
- Prise de sang: élévation de certaines enzymes du foie
- Augmentation du taux sanguin d'une enzyme musculaire (créatine phosphokinase)
- Difficulté à respirer
- Tachycardie ou palpitations
- Saignements du nez
- Œdème du visage

Effets indésirables rares (affectant 1 à 10 personnes sur 10 000)

- Evanouissement
- Raideur musculaire
- Augmentation de la tension oculaire (glaucome)
- Erections prolongées ou douloureuses
- Réaction allergique
- Effets sur le cœur (tel que l'angine de poitrine)
- Anxiété
- Œdème au niveau de la gorge
- Perte de mémoire temporaire (tel que amnésie transitoire)
- Convulsions

Une perte ou une diminution de la vision, partielle, soudaine, temporaire ou permanente, d'un ou des deux yeux a été ressentie par des patients.

Une diminution ou une perte soudaine de l'audition a été rapportée.

Si un des effets mentionnés s'aggrave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER LEVITRA

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Levitra après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Levitra

- La substance active est le vardénafil. Chaque comprimé contient 20 mg de vardénafil (sous forme de chlorhydrate trihydraté).
- Les autres composants des comprimés sont :
Comprimé nu : crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre.
Pelliculage : macrogol 400, hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

Comment se présente Levitra et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Levitra 20 mg sont oranges, marqués par la « croix Bayer » sur une face et le dosage « 20 » sur l'autre face. Ils sont conditionnés en boîtes de 2, 4, 8, ou 12 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché : Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Allemagne

Fabricant: Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Allemagne

Pour toute information concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Bayer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Luxembourg/Luxemburg

Bayer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел.: +359 02 81 401 01

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.: +36-1-487-4100

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: +420 2 22001111

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45-23 50 00

Nederland

Bayer B.V., Bayer Schering Pharma
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Norge

Bayer AS
Tlf:+47 24 11 18 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Bayer Santé
Tél: +33-3 - 20 20 80 80

România

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

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 74 77 47

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: +371-67312687

United Kingdom

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

Lietuva

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.