



LEVITRA®

cloridrato de vardenafila

APRESENTAÇÕES

Levitra® é apresentado na forma de comprimidos orodispersíveis, na concentração de 10 mg em embalagens com 1, 2 ou 4 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido orodispersível contém 10 mg de vardenafila (11,852 mg de cloridrato de vardenafila tri-hidratado).

Excipientes: aspartamo, aroma de menta, estearato de magnésio e Pharmaburst B2 (crospovidona, manitol, sílica coloidal hidratada, sorbitol).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento da disfunção erétil (incapacidade de alcançar ou manter suficiente ereção do pênis para um desempenho sexual satisfatório).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A vardenafila demonstrou melhora clinicamente e estatisticamente significativa da função erétil comparada com placebo em todos os principais estudos clínicos de eficácia, incluindo populações especiais.

Nos estudos clínicos realizados em todo o mundo, a vardenafila foi administrada a mais de 17.000 homens com disfunção erétil, muitos dos quais tinham múltiplas comorbidades.

Mais de 2.500 pacientes foram tratados com vardenafila por 6 meses ou mais. Destes 2.500 pacientes, 900 foram tratados por um ano ou mais.

Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, com dose fixa, baseado



em um Questionário de Avaliação Global (QAG), a vardenafila, nas doses de 5 mg, 10 mg e 20 mg, melhorou as ereções em 65%, 80% e 85% dos pacientes, respectivamente, em 6 meses, comparado a 28% no placebo.

A eficácia e segurança de Levitra® 10 mg comprimido orodispersível foi demonstrada em uma ampla população em dois estudos incluindo 701 pacientes com disfunção erétil que foram tratados por até 12 semanas. A distribuição dos pacientes em subgrupos pré-definidos abrangeu pacientes idosos (51,3%), pacientes com história de diabetes mellitus (28,7%), dislipidemia (39,2%) e hipertensão (39,7%).

Em dados agrupados de dois estudos com Levitra® 10 mg comprimido orodispersível, 71,3% de todas as tentativas sexuais reportadas obtiveram sucesso na penetração comparado a 43,9% de todas as tentativas no grupo placebo. Esses resultados foram também refletidos nos subgrupos, em pacientes idosos (66,9%), em pacientes com história de diabetes mellitus (63,4%), em pacientes com história de dislipidemia (66,4%) e hipertensão (69,7%) de todas as tentativas sexuais reportadas obtiveram sucesso na penetração.

Aproximadamente 62,7% de todas as tentativas sexuais reportadas com Levitra® 10 mg comprimido orodispersível obtiveram sucesso em termos de manutenção da ereção comparado a aproximadamente 26,0% de todas as tentativas sexuais do placebo. Nos subgrupos pré-definidos, 56,7% (pacientes idosos), 56% (pacientes com história de diabetes mellitus), 59% (pacientes com história de dislipidemia) e 60% (pacientes com história de hipertensão) de todas as tentativas reportadas com Levitra® 10 mg comprimido orodispersível obtiveram sucesso em termos de manutenção da ereção.

A eficácia de Levitra® 10 mg comprimido orodispersível foi demonstrada sem considerar a severidade na linha de base da disfunção erétil, etiologia (orgânica, psicogênica e ambas) duração da disfunção erétil, etnia e idade.

Em dados agrupados obtidos dos principais estudos clínicos, incluindo estudos em populações especiais, aqueles pacientes que obtiveram sucesso na penetração com a primeira dose do tratamento foram 68% para 10 mg de vardenafila, 70% para 20 mg de vardenafila e 37% para o grupo placebo. Para aqueles pacientes que tiveram sucesso na penetração com a primeira dose, na média, pacientes com 10 mg ou 20 mg de vardenafila responderam com sucesso em 86% e 90%, respectivamente, de todas as tentativas.



subsequentes após um período de 3 meses de estudo. A vardenafila foi eficaz em pacientes independentemente de severidade na linha de base; etiologia, orgânica, psicogênica e ambas; duração da disfunção erétil; etnia e idade como determinado em análises de sub-grupos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades Farmacodinâmicas

A ereção do pênis é um processo hemodinâmico baseado no relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso e das respectivas arteríolas. Durante o estímulo sexual, as terminações nervosas do corpo cavernoso liberam óxido nítrico (NO), ativando a enzima guanilato-ciclase, o que resulta no aumento do nível de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) no corpo cavernoso. Isso, por sua vez, desencadeia o relaxamento do músculo liso, permitindo o aumento do influxo de sangue no pênis.

O nível efetivo de GMPc depende por um lado da taxa de síntese via guanilato-ciclase e, por outro, da taxa de degradação via fosfodiesterases (PDEs) hidrolisadoras de GMPc.

A PDE predominante no corpo cavernoso humano é a fosfodiesterase de tipo 5 - PDE5, específica para GMPc.

Ao inibir a PDE5, a enzima responsável pela degradação de GMPc no corpo cavernoso, a vardenafila eleva potencialmente o efeito do NO endógeno liberado localmente no corpo cavernoso em função da estimulação sexual. A inibição de PDE5 pela vardenafila conduz à elevação dos níveis de GMPc no corpo cavernoso, resultando em relaxamento da musculatura lisa e influxo de sangue no corpo cavernoso.

Portanto, a vardenafila potencializa a resposta natural à estimulação sexual.

Estudos em preparados enzimáticos purificados mostraram que vardenafila é um inibidor altamente seletivo e muito potente da PDE5, com CI₅₀ de 0,7 nM para PDE5 humana.

O efeito inibitório da vardenafila é mais potente sobre a PDE5, que sobre outras fosfodiesterases conhecidas, 15 vezes maior do que sobre PDE6, 130 vezes maior do que sobre PDE1, 300 vezes maior do que sobre PDE11 e 1.000 vezes maior do que sobre PDE2, 3, 4, 7, 8, 9 e 10. In vitro, a vardenafila causa elevação de GMPc em isolados de corpo cavernoso humano isolado, resultando em relaxamento muscular.

Em coelhos conscientes, vardenafila causa ereção peniana dependente da síntese endógena



de óxido nítrico, sendo potencializado por doadores de óxido nítrico.

Mecanismo de ação

Em um estudo controlado com placebo, que utilizou Rigiscan para avaliação de rigidez, 20 mg de vardenafila causaram em alguns homens ereções suficientes para a penetração, $\geq 60\%$ de rigidez por Rigiscan, já após 15 minutos. A resposta geral desses indivíduos à vardenafila tornou-se estatisticamente significativa em comparação com placebo aos 25 minutos após a administração.

Em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo em homens com disfunção erétil, avaliou-se o menor tempo de início de ação da vardenafila, a partir de sua administração, para se obter ereção percebida como suficiente para penetração e relação sexual concluída com sucesso. A porcentagem de homens que concluíram a relação sexual com sucesso após receber doses de 10 mg ou 20 mg de vardenafila foi maior em comparação ao placebo ($p < 0,025$), com início de ação ≥ 10 minutos e ≥ 11 minutos, respectivamente.

➤ Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

O tempo médio para atingir o $C_{\text{máx}}$ em pacientes recebendo Levitra® 10 mg comprimido orodispersível em jejum variou entre 45 e 90 minutos. Após administração de Levitra® 10 mg comprimido orodispersível aos pacientes, a AUC média da vardenafila aumentou de 21% para 29% enquanto a $C_{\text{máx}}$ média foi de 8 a 19% menor em comparação ao Levitra® 10 mg comprimido revestido. Uma refeição altamente gordurosa não apresentou efeito sobre a AUC e $T_{\text{máx}}$, enquanto resultou na redução média da $C_{\text{máx}}$ de vardenafila em 35%. Baseado nesses resultados, Levitra® 10 mg comprimido orodispersível pode ser ingerido antes ou depois da refeição. Quando Levitra® 10 mg comprimido orodispersível for ingerido com água, a AUC é reduzida em 29% e o $T_{\text{máx}}$ médio é diminuído em 60 minutos, entretanto, a $C_{\text{máx}}$ não é afetada. Levitra® 10 mg comprimido orodispersível não deve ser ingerido com água.

Estudos de bioequivalência demonstraram que Levitra® 10 mg comprimido orodispersível não é bioequivalente ao Levitra® 10 mg comprimido revestido. Portanto, a formulação



orodispersível não deve ser utilizada como equivalente a outras formulações de vardenafila.

Distribuição

O volume de distribuição médio no estado de equilíbrio (V_{ss}) de vardenafila é de 208 L, indicando distribuição nos tecidos.

A vardenafila e seu principal metabólito circulante (M1) ligam-se em alto grau às proteínas plasmáticas, aproximadamente 95% do composto original ou de M1. Essa ligação proteica é reversível e independe das concentrações totais do composto.

Constatou-se em medições da vardenafila no sêmen de indivíduos sadios 90 minutos após a administração que não mais de 0,00012% da dose administrada pode aparecer no sêmen dos pacientes.

Metabolismo/Biotransformação

A vardenafila é metabolizada predominantemente pelas enzimas hepáticas por meio do CYP3A4, com alguma contribuição das isoformas CYP3A5 e CYP2C9.

A meia-vida de eliminação do metabólito M1, o principal metabólito circulante em humanos, está entre 3 - 5 horas, similar ao fármaco original.

O M1 resulta da desetilação da parte piperazínica da vardenafila e é susceptível de metabolismo subsequente.

O M1 é encontrado na circulação sistêmica na forma de ácido glicurônico conjugado.

A concentração plasmática de M1 não-glicuronizado é de aproximadamente 26% do composto original. O M1 apresenta um perfil de seletividade de fosfodiesterase similar à da vardenafila e uma potência inibitória de PDE5 *in vitro* de aproximadamente 28% em comparação com a vardenafila, resultando em uma contribuição de aproximadamente 7% para a eficácia.

Eliminação/Excreção

A depuração corporal total de vardenafila é de 56 L/h, resultando em uma meia-vida terminal de aproximadamente 4 - 5 horas.

Após administração oral, vardenafila é excretada em forma de metabólitos.



predominantemente nas fezes, aproximadamente 91-95% da dose administrada, e em menor extensão na urina, aproximadamente 2-6% da dose administrada.

➤ **Informações adicionais em populações especiais**

Pacientes Idosos (≥ 65 anos)

A AUC e a $C_{\text{máx}}$ da vardenafila em pacientes idosos, ≥ 65 anos, ingerindo Levitra® 10 mg comprimido orodispersível aumentou de 31% para 39% e de 16% para 21%, respectivamente, em comparação a pacientes com idade ≤ 45 anos. A vardenafila não foi encontrada acumulada no plasma em pacientes com idade ≤ 45 anos ou ≥ 65 anos após dose única diária de Levitra® 10 mg comprimido orodispersível após 10 dias.

Não se observaram diferenças totais de eficácia ou segurança entre indivíduos idosos e mais jovens nos estudos clínicos controlados com placebo.

Pacientes com insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, Child-Pugh A e B, a depuração de vardenafila foi reduzida na proporção do grau de insuficiência hepática.

Em pacientes com insuficiência hepática leve, Child-Pugh A, a AUC e a $C_{\text{máx}}$ da vardenafila elevaram-se 1,2 vezes, a AUC em 17% e a $C_{\text{máx}}$ em 22%, em comparação com indivíduos de controle sadios.

Em pacientes com insuficiência hepática moderada, Child-Pugh B, a AUC da vardenafila elevou-se 2,6 vezes, 160%, e a $C_{\text{máx}}$ 2,3 vezes, 130%, em comparação com indivíduos de controle sadios.

Não se estudou a farmacocinética da vardenafila em pacientes com insuficiência hepática grave, Child-Pugh C.

Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal leve, $\text{ClCr} > 50\text{-}80$ mL/min, a moderada, $\text{ClCr} > 30\text{-}50$ mL/min, a farmacocinética da vardenafila foi similar à do grupo controle com função renal normal. Em voluntários com insuficiência renal grave, $\text{ClCr} < 30$ mL/min, a AUC média aumentou em 21% e a $C_{\text{máx}}$ média diminuiu em 23% em comparação com voluntários sem insuficiência renal. Não se observou correlação estatisticamente



significativa entre depuração de creatinina e exposição plasmática a vardenafila, AUC e $C_{\text{máx}}$.

Não se estudou a farmacocinética de vardenafila em pacientes com necessidade de diálise.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade para reprodução não revelaram riscos especiais para humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula (princípio ativo ou excipientes).

Os inibidores da PDE5 podem potencializar os efeitos hipotensores dos nitratos, o que é compatível com os efeitos da inibição da PDE na via óxido nítrico/GMPc.

Levitra® é contraindicado para pacientes em tratamento concomitante com nitratos ou doadores de óxido nítrico (ver “Interações Medicamentosas”).

O uso concomitante de Levitra® com riociguat, um estimulante da guanilato ciclase (GCs) é contraindicado (ver “Riociguat” em “Interações Medicamentosas”).

Levitra® 10 mg comprimido orodispersível é contraindicado para pacientes sob tratamento com inibidores moderados ou muito potentes do CYP 3A4 como cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir ou indinavir.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar qualquer tratamento para disfunção erétil, o médico deve avaliar a condição cardiovascular de seus pacientes, uma vez que existe um determinado risco cardíaco associado à atividade sexual. A vardenafila tem propriedades vasodilatadoras que podem causar reduções leves e transitórias da pressão arterial.

Pacientes com obstrução ao fluxo de saída do ventrículo esquerdo, como estenose aórtica e estenose subaórtica hipertrófica idiopática, podem ser sensíveis à ação de vasodilatadores, inclusive os inibidores da PDE5.

Em geral, os agentes para o tratamento da disfunção erétil não devem ser utilizados



em homens para os quais a atividade sexual não é recomendada em razão da sua condição cardiovascular subjacente.

O efeito de Levitra® no intervalo QT foi estudado em 59 voluntários sadios do sexo masculino. Doses terapêuticas e doses supratherapêuticas de Levitra®, 10 e 80 mg respectivamente, produziram aumentos no intervalo QTc (ver “Propriedades Farmacodinâmicas”). Um estudo pós-comercialização, para avaliar o efeito da combinação da vardenafila com outra substância de efeito comparável no QT, mostrou um efeito aditivo, quando comparado aos efeitos das substâncias isoladas (ver “Propriedades Farmacodinâmicas”). Estas observações devem ser consideradas na decisão clínica de prescrever Levitra® a pacientes com histórico conhecido de prolongamento QT ou aos que tomam medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT. Pacientes que tomam medicamentos antiarrítmicos Classe IA, por exemplo, quinidina e procainamida, ou Classe III, por exemplo, amiodarona e sotalol, ou aqueles com prolongamento congênito do QT devem evitar tomar Levitra®.

Em geral, os agentes para o tratamento da disfunção erétil devem ser utilizados com cuidado em pacientes com deformações anatômicas do pênis, como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie, ou em pacientes com condições que possam predispor ao priapismo, tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia.

A segurança e a eficácia da associação de Levitra® com outros tratamentos para a disfunção erétil não foram estudadas. Portanto, o uso destas associações não é recomendado.

A segurança de Levitra® não foi estudada nos seguintes subgrupos de pacientes, portanto, não se recomenda o seu uso em tais grupos: pacientes com insuficiência hepática grave; doença renal terminal que requeira diálise; hipotensão, pressão arterial sistólica em repouso < 90 mmHg; histórico recente de acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio, dentro dos últimos 6 meses; angina do peito instável e doenças hereditárias degenerativas da retina conhecidas, como por exemplo, retinite pigmentosa.

A segurança de Levitra® 10 mg comprimido orodispersível não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, Child Pugh B ou Child



Pugh C, portanto o uso de Levitra® 10 mg comprimido orodispersível nestes pacientes não é recomendado.

Há relatos de perda temporária da visão e de casos de neuropatia óptica isquêmica não-arterítica (NAION) associados à ingestão de inibidores de PDE5, incluindo Levitra®. O paciente deve ser alertado para, em casos de perda súbita de visão, suspender a ingestão de Levitra® e consultar imediatamente um médico (ver “Reações Adversas”).

O uso concomitante de Levitra® comprimido orodispersível e alfa-bloqueadores pode causar hipotensão sintomática em alguns pacientes (ver “Reações Adversas”).

Pacientes tratados com alfa-bloqueadores não devem utilizar Levitra® 10 mg comprimido orodispersível como dose inicial. O uso associado só deverá ser iniciado se o paciente estiver estável na terapia com o alfa-bloqueador (ver “Interações medicamentosas”). Nestes pacientes estáveis sob terapia com alfa-bloqueadores, deve-se iniciar o tratamento com Levitra® comprimido revestido na dose mais baixa recomendada..

Levitra® pode ser administrado a qualquer momento em conjunto com tansulosina ou alfuzosina. Quando vardenafila for prescrita concomitantemente com outros alfa-bloqueadores, deve-se considerar um intervalo de tempo apropriado entre as administrações (ver “Interações medicamentosas”). Em pacientes que já estejam em tratamento com dose otimizada de Levitra®, a terapia com alfa-bloqueadores deverá ser iniciada com dose mínima recomendada. Em pacientes tratados com inibidor de PDE5, inclusive vardenafila, o aumento escalonado da dose de alfa-bloqueador poderá associar-se com redução adicional da pressão arterial.

Não se administrou vardenafila a pacientes com distúrbios hemorrágicos ou com úlcera péptica ativa significativa, portanto, somente se deve administrá-la a tais pacientes após cuidadosa avaliação do risco/benefício.

Estudos em seres humanos revelaram que o Levitra® não altera o tempo de sangramento quando administrado isoladamente ou em associação com o ácido acetilsalicílico.

Estudos in vitro com plaquetas humanas indicam que a vardenafila isolada não inibe a agregação plaquetária induzida por uma série de agonistas plaquetários. Observou-se pequeno aumento (dependente da concentração) do efeito antiagregante do



nitroprussiato de sódio, um doador de óxido nítrico, com concentrações supratrapêuticas de vardenafila.

A associação de heparina com vardenafila não afetou o tempo de sangramento em ratos, porém essa interação não foi estudada em seres humanos.

Levitra® 10 mg comprimido orodispersível contém 1,8 mg de aspartamo, fonte de fenilalanina, que pode causar danos a portadores de fenilcetonúria.

“Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina.”

Levitra® 10 mg comprimido orodispersível contém 7,96 mg de sorbitol. Pacientes com problema hereditário raro de intolerância à frutose não devem ingerir Levitra® 10 mg comprimido orodispersível.

➤ **Habilidade para dirigir veículos ou operar máquinas**

O paciente deve estar ciente de sua resposta ao Levitra® antes de dirigir ou operar máquinas.

➤ **Gravidez e lactação**

Levitra® não é indicado para uso em mulheres e crianças.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nitratos e doadores de óxido nítrico

Em um estudo com 18 homens sadios não se observou potencialização do efeito hipotensor de 0,4 mg de nitroglicerina sublingual quando se administrou Levitra® 10 mg comprimido revestido em intervalos de tempos variáveis, de 24 h até 1 h antes da dose de nitroglicerina.

Em indivíduos sadios de meia-idade, o efeito hipotensor de 0,4 mg dos nitratos sublinguais, administrados 1 e 4 horas após a administração de vardenafila, foi potencializado por 20 mg de Levitra® comprimido revestido. Esses efeitos não foram observados com a ingestão de 20 mg de vardenafila 24 horas antes da nitroglicerina.

O nicorandil é um híbrido de nitrato e agonista dos canais de potássio. Devido ao seu teor de nitrato, tem potencial para interação séria com vardenafila.

Entretanto, não há informação sobre os possíveis efeitos hipotensores da vardenafila.



quando administrada a pacientes em associação com nitratos. Logo, seu uso concomitante é contraindicado (ver “Contraindicações”).

Inibidores de CYP

A vardenafila é metabolizada principalmente por meio das enzimas hepáticas, via citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, com uma certa contribuição das isoformas CYP3A5 e CYP2C. Por isso, os inibidores dessas enzimas podem reduzir a depuração da vardenafila.

A cimetidina, 400 mg duas vezes por dia, um inibidor inespecífico do citocromo P450, não teve efeito sobre a AUC nem sobre a $C_{\text{máx}}$ da vardenafila, quando administrada concomitantemente com Levitra® 20 mg comprimido revestido em voluntários sadios.

A eritromicina, 500 mg três vezes por dia, um inibidor do CYP3A4, provocou um aumento de 4 vezes, 300%, na AUC e de 3 vezes, 200%, na $C_{\text{máx}}$ da vardenafila quando administrada simultaneamente com Levitra® 5 mg comprimido revestido em voluntários sadios.

O cetoconazol, 200 mg, um potente inibidor do CYP3A4, provocou um aumento de 10 vezes, 900%, na AUC e de 4 vezes, 300%, na $C_{\text{máx}}$ da vardenafila quando administrado simultaneamente com Levitra® 5 mg comprimido revestido em voluntários sadios.

A coadministração de Levitra® 10 mg comprimido revestido e de um inibidor da protease do HIV, o indinavir, 800 mg três vezes por dia, resultou em aumento de 16 vezes, 1.500%, no valor da AUC e de 7 vezes, 600%, no valor da $C_{\text{máx}}$ da vardenafila.

Após 24 horas da coadministração, os níveis plasmáticos da vardenafila foram de aproximadamente 4% do nível plasmático máximo de vardenafila, $C_{\text{máx}}$.

O ritonavir, 600 mg duas vezes por dia, um inibidor da protease do HIV e inibidor muito potente do CYP3A4, que inibe também o CYP2C9, ocasionou aumento de 49 vezes na AUC₀₋₂₄ e aumento de 13 vezes na $C_{\text{máx}}$ da vardenafila quando administrado concomitantemente com Levitra® 5 mg comprimido revestido. O ritonavir prolongou significativamente a meia-vida da vardenafila para 25,7 horas.

O uso concomitante de inibidores potentes ou moderados do CYP3A4, como eritromicina, cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir ou ritonavir, pode



provocar um aumento considerável dos níveis plasmáticos de vardenafila.

O uso de Levitra® comprimido orodispersível é contraindicado em combinação com eritromicina, cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir ou ritonavir.

Alfa-bloqueadores

Tendo em vista que a monoterapia com alfa-bloqueadores pode causar expressiva redução da pressão arterial, especialmente hipotensão postural e síncope, foram realizados estudos de interação com Levitra® comprimido revestido em voluntários normotensos após um curto período de uso de alfa-bloqueadores e em pacientes com hiperplasia prostática benigna (HPB) sob terapia estável com alfa-bloqueadores.

Foi constatada hipotensão, em alguns casos sintomática, em um número significativo de indivíduos após coadministração de Levitra® comprimido revestido em voluntários sadios normotensos, após titulação forçada por 14 dias ou menos, até doses elevadas dos alfa-bloqueadores tansulosina ou terazosina.

Quando se administrou Levitra® comprimido revestido em doses de 5 mg, 10 mg ou 20 mg sob terapia estável com tansulosina, não ocorreu redução adicional máxima média, clinicamente relevante da pressão arterial. Quando se administrou Levitra® 5 mg comprimido revestido simultaneamente com 0,4 mg de tansulosina, 2 entre 21 pacientes apresentaram pressão arterial sistólica, em posição ereta, < 85 mmHg.

Quando Levitra® comprimido revestido 5 mg foi administrado 6 horas após a administração de tansulosina, 2 entre 21 pacientes apresentaram pressão arterial sistólica, em posição ereta, < 85 mmHg.

Entre os indivíduos tratados com terazosina, observou-se a hipotensão, pressão arterial sistólica < 85 mmHg em posição ereta, com maior frequência quando se administravam vardenafila e terazosina de modo a atingir $C_{máx}$ simultaneamente do que quando as administrações eram feitas de modo a separar as $C_{máx}$ por 6 horas. Como esses estudos foram realizados em voluntários sadios após titulação forçada do alfa-bloqueador até doses elevadas (os indivíduos não estavam estáveis à terapia com alfa-bloqueadores), podem ter relevância clínica limitada.

Realizaram-se três estudos de interação com Levitra® comprimido revestido em pacientes com hiperplasia prostática benigna (HPB) sob terapia estável com alfa-



bloqueador, utilizando alfuzosina, tansulosina ou terazosina.

Levitra® 5 mg ou 10 mg comprimido revestido foi administrado 4 horas após a administração da alfuzosina. O intervalo de quatro horas foi escolhido para provocar a interação potencial máxima. Não foi observada redução adicional máxima média clinicamente relevante da pressão arterial durante o intervalo de 10 horas após a administração da vardenafila, 4 horas após a administração da alfuzosina. Dois pacientes, um tratado com Levitra® 5 mg comprimido revestido e outro com Levitra® 10 mg comprimido revestido, apresentaram diminuição da linha de base na pressão arterial sistólica em posição ereta > 30 mmHg. Não houve casos de pressão arterial sistólica em posição ereta < 85 mmHg neste estudo. Quatro pacientes, um recebendo placebo, dois tratados com Levitra® 5 mg comprimido revestido e um tratado com Levitra® 10 mg comprimido revestido relataram tontura. Baseado nesses resultados, não é necessário um intervalo de tempo quando administrar Levitra® com alfuzosina. Em um estudo subsequente em pacientes com HPB, não ocorreram casos de pressão arterial sistólica < 85 mmHg em posição ereta na administração de Levitra® 10 mg e 20 mg comprimido revestido simultaneamente com 0,4 ou 0,8 mg de tansulosina. Baseado nesses resultados, não é necessário um intervalo de tempo quando administrar Levitra® com tansulosina.

Quando se administrou Levitra® 5 mg comprimido revestido simultaneamente com 5 ou 10 mg de terazosina, um entre 21 pacientes apresentou hipotensão postural sintomática. Não se observou hipotensão quando vardenafila foi administrada 6 horas após a administração de terazosina. Isto deve ser levado em conta na decisão sobre o estabelecimento de um intervalo entre as administrações de Levitra® e terazosina.

Não houve casos de síncope neste estudo ou nos estudos anteriores com alfuzosina ou terazosina.

O tratamento concomitante só deve ser iniciado se o paciente estiver estável em sua terapia com alfa-bloqueador. Nestes pacientes estáveis sob terapia de alfa-bloqueador, Levitra® deve ser iniciado com a mínima dose inicial recomendada.

Pacientes sob tratamento com alfa-bloqueadores não devem utilizar Levitra® 10 mg comprimido orodispersível como dose inicial. Levitra® pode ser administrado com



tansulosina ou alfuzosina a qualquer momento. Com terazosina e outros alfa-bloqueadores deve-se considerar um intervalo de tempo apropriado entre as administrações, no caso de prescrição concomitante de Levitra® (ver “Advertências e precauções”).

Nos pacientes que já estejam sob tratamento com uma dose otimizada de Levitra®, o tratamento com alfa-bloqueadores deve ser iniciado com a menor dose. Em pacientes tratados com inibidor de PDE5, inclusive vardenafila, o aumento escalonado da dose de alfa-bloqueador poderá associar-se com redução adicional da pressão arterial.

Riociguat

Modelos animais demonstraram um efeito aditivo na redução da pressão arterial sistêmica quando a sildenafil ou a vardenafila foram combinadas com o riociguat.

O aumento da dose de sildenafil ou vardenafila resultou em redução maior do que o proporcional na pressão arterial sistêmica, em alguns casos.

Em um estudo exploratório, doses únicas de riociguat administradas a pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) tratados com sildenafil demonstraram efeitos hemodinâmicos aditivos. Uma maior taxa de descontinuação, predominantemente devido à hipotensão, foi observada em pacientes com HAP tratados com combinação de sildenafil e riociguat em comparação com os tratados apenas com sildenafil.

O uso concomitante de Levitra® com riociguat, um estimulante da GCs, é contraindicado (ver “Contraindicações”).

Outros

Quando Levitra® 20 mg comprimido revestido foi coadministrado a pacientes recebendo 0,375 mg de digoxina, no estado de equilíbrio, em dias alternados, durante 14 dias, não se evidenciou interação farmacocinética. Não houve evidência de que a farmacocinética da vardenafila seja alterada pela coadministração de digoxina.

Doses únicas de um antiácido; hidróxido de magnésio/hidróxido de alumínio, não tiveram influência sobre a AUC ou a C_{máx} da vardenafila.

A biodisponibilidade de Levitra® 20 mg comprimido revestido não foi afetada pela coadministração de 150 mg, duas vezes ao dia, do antagonista H₂, ranitidina.



Levitra® 10 mg e 20 mg comprimido revestido não influenciou o tempo de sangramento quando administrado isoladamente ou em associação com doses baixas de ácido acetilsalicílico (2 x 81 mg comprimido).

Levitra® 20 mg comprimido revestido não potencializou o efeito hipotensor do álcool, 0,5 g/kg de peso corporal. A farmacocinética da vardenafila não foi alterada.

Os dados de investigações farmacocinéticas populacionais de fase III não revelaram efeitos significativos de ácido acetilsalicílico, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), beta-bloqueadores, inibidores fracos do CYP3A4, diuréticos e medicamentos para o tratamento do diabetes, tais como sulfonilureias e metformina, sobre a farmacocinética da vardenafila.

Quando Levitra® 20 mg comprimido revestido foi coadministrado com 3,5 mg de glibenclamida, a biodisponibilidade relativa da glibenclamida não foi afetada. Não se evidenciou alteração na farmacocinética da vardenafila pela coadministração de glibenclamida.

Nenhuma interação farmacológica, por exemplo, tempo de protrombina e fatores de coagulação II, VII e X, foi demonstrada quando 25 mg de varfarina foi coadministrada com Levitra® 20 mg comprimido revestido. A farmacocinética da vardenafila não foi afetada pela coadministração de varfarina.

Nenhuma interação farmacodinâmica ou farmacocinética relevante foi demonstrada quando Levitra® 20 mg comprimido revestido foi coadministrado com 30 mg ou 60 mg de nifedipino. Levitra® comprimido revestido produziu reduções adicionais médias da pressão sanguínea de 5,9 mmHg e 5,2 mmHg para pressão arterial sistólica e diastólica em supino, respectivamente, comparado com placebo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o medicamento em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Manter o medicamento em sua embalagem original.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua



embalagem original.”

➤ **Características organolépticas**

Levitra® 10 mg comprimido orodispersível é um comprimido branco, redondo, biconvexo e sem gravação.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

➤ **Método de administração**

Uso oral

Levitra® 10 mg comprimido orodispersível deve ser colocado na língua até dissolver. O uso do comprimido orodispersível deve ser feito sem líquido, imediatamente após a retirada do comprimido do blíster.

Levitra® 10 mg comprimido orodispersível pode ser usado após as refeições ou em jejum.

➤ **Regime de dose**

A dose inicial recomendada é de um comprimido orodispersível de Levitra® 10 mg, administrado conforme necessário, cerca de 25 a 60 minutos antes da atividade sexual.

A dose máxima diária recomendada é um comprimido orodispersível de Levitra® 10 mg.

A frequência máxima recomendada de administração é de uma vez por dia.

Nos estudos clínicos, Levitra® mostrou-se eficaz quando administrado até 4 a 5 horas antes da relação sexual.

O estímulo sexual é necessário para que se obtenha a resposta natural ao tratamento (ver “Propriedades Farmacodinâmicas”).

Levitra® está disponível também na forma de comprimido revestido, entretanto, Levitra® (cloridrato de vardenafila) comprimido orodispersível e Levitra® (cloridrato de vardenafila) comprimido revestido não são intercambiáveis.

“Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.”



➤ **Informação adicional para populações especiais de pacientes**

Crianças e adolescentes (abaixo de 18 anos)

Levitra® não é indicado para uso em crianças.

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos.

Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência hepática leve, Child-Pugh A.

Pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, Child-Pugh B ou Child-Pugh C, não devem utilizar Levitra® 10 mg comprimido orodispersível.

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajustar a dose em pacientes com comprometimento renal leve, depuração de creatinina $ClCr > 50$ a 80 mL/min, moderado, depuração de creatinina $ClCr > 30$ a 50 mL/min, ou grave, depuração de creatinina $ClCr < 30$ mL/min.

A farmacocinética da vardenafila não foi estudada em pacientes sob diálise (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Gênero

Levitra® não é indicado para uso em mulheres.

➤ **Outras populações especiais**

Pacientes sob uso concomitante de potentes inibidores do CYP3A4

Levitra® 10 mg comprimido orodispersível é contraindicado em pacientes sob tratamento com inibidores moderados ou potentes do CYP3A4.



Pacientes sob uso concomitante de alfa-bloqueadores

Pelo efeito vasodilatador dos alfa-bloqueadores e da vardenafila, o uso concomitante de Levitra® e alfa-bloqueadores pode levar à hipotensão sintomática em alguns pacientes. O tratamento concomitante só deverá ser iniciado se o paciente estiver estável na sua terapia com alfa-bloqueador (ver “Interações medicamentosas”). Naqueles pacientes estáveis sob terapia com alfa-bloqueadores, o tratamento deve ser iniciado com a menor dose recomendada, utilizando Levitra® comprimido revestido. Pacientes tratados com alfa-bloqueadores não devem utilizar Levitra® 10 mg comprimido orodispersível como dose inicial.

Levitra® pode ser administrado a qualquer momento em conjunto com tansulosina ou alfuzosina. Quando Levitra® for prescrito concomitantemente com outros alfa-bloqueadores, deve-se considerar um intervalo de tempo apropriado entre as administrações (ver “Interações medicamentosas”). Em pacientes que já estejam em tratamento com dose otimizada de vardenafila, a terapia com alfa-bloqueadores deverá ser iniciada com dose mínima. Em pacientes tratados com inibidor da fosfodiesterase (PDE5), inclusive vardenafila, o aumento escalonado da dose de alfa-bloqueador poderá associar-se com redução adicional da pressão arterial.

9. REAÇÕES ADVERSAS

➤ Lista tabulada das reações adversas

Todos os estudos clínicos (Reações Adversas)

As frequências das reações adversas relatadas com Levitra® estão resumidas na tabela abaixo. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$).

As reações adversas identificadas somente durante o acompanhamento pós-comercialização e para as quais a frequência não pôde ser estimada, são listadas como “desconhecida”.



Tabela 1: Reações adversas ao fármaco, reportadas em pacientes em todos os estudos clínicos ao redor do mundo que foram tanto reportadas como relacionadas ao fármaco em $\geq 0,1\%$ dos pacientes ou raras e consideradas sérias em sua natureza.				
Classificação por Sistema Corpóreo	Muito comum	Comum	Incomum	Rara
Infecções e Infestações				Conjuntivite
Distúrbios do sistema imunológico			Edema alérgico e angioedema	Reação alérgica
Distúrbios psiquiátricos			Distúrbio do sono	
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Tontura	Parestesia disestesia Sonolência	Síncope Amnésia Convulsão
Distúrbios oculares incl. investigações relacionadas			Distúrbio visual Hiperemia ocular Distorções visuais de cor Desconforto nos olhos e dor nos olhos Fotofobia	Aumento da pressão intra-ocular
Distúrbios do ouvido e labirinto			Zumbido Vertigem	
Distúrbios cardíacos			Palpitações Taquicardia	Angina do peito Infarto do



incl. investigações relacionadas				miocárdio Taquiarritmias ventriculares
Distúrbios vasculares incl. investigações relacionadas		Vasodilatação		Hipotensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Congestão nasal	Dispneia Congestão sinusoidal	
Distúrbios gastrointestinais incl. investigações relacionadas		Dispepsia	Náuseas Dor abdominal e gastrointestinal Boca seca Diarreia Refluxo gastroesofágico Gastrite Vômitos	
Distúrbios do sistema hepatobiliar			Aumento de transaminases	
Distúrbios cutâneos e subcutâneos			Eritema Rash	
Distúrbios músculo- esqueléticos e do			Dor nas costas Aumento de creatina	



tecido conjuntivo incl. investigações relacionadas			fosfoquinase Tônus muscular aumentado e cãibras Mialgia	
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas			Ereção aumentada	Priapismo
Distúrbios gerais e condições no local da administração			Mal-estar	Dor no peito

Pós-comercialização

Há relatos de infarto do miocárdio (IM) em associação temporal com o uso de vardenafila e a atividade sexual, mas não é possível determinar se o IM está diretamente relacionado à vardenafila, à atividade sexual, à doença cardiovascular subjacente do paciente ou à associação destes fatores.

Relataram-se raros casos pós-comercialização de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica, uma causa de diminuição da visão incluindo perda permanente da visão, de relação temporal com o uso de inibidores da PDE5, inclusive de Levitra®. A maioria desses pacientes, mas não todos, apresentava fatores de risco subjacentes anatômicos ou vasculares para o desenvolvimento de NAION, incluindo baixa relação “cup/disc”, “crowded disc”, idade > 50 anos, diabetes, hipertensão, doença arterial coronariana, hiperlipidemia e tabagismo. Não é possível determinar se esses eventos estão diretamente relacionados ao uso de inibidores da PDE5, a pacientes com fatores de risco vasculares ou alterações anatômicas subjacentes ou a uma associação desses fatores, ou ainda, a outros fatores.

Há raros relatos pós-comercialização de distúrbios visuais incluindo perda da visão, temporária ou permanente, com relação temporal com o uso de inibidores da PDE5,



inclusive de Levitra®. Não é possível determinar se esses eventos estão diretamente relacionados ao uso de inibidores da PDE5, a pacientes com fatores de risco vasculares subjacentes ou a outros fatores.

Surdez repentina ou perda de audição foram reportadas em um pequeno número de casos de estudos clínicos e de estudos de pós-comercialização com o uso de todos os inibidores de PDE5, inclusive Levitra®. Não é possível determinar se esses eventos reportados estão diretamente relacionados ao uso de Levitra®, a fatores de risco subjacentes para perda da audição, a uma combinação destes fatores ou a outros fatores.

“Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE

A vardenafila foi avaliada em doses únicas de até e incluindo 120 mg por dia, em estudos conduzidos em voluntários. Doses únicas de até 80 mg e doses múltiplas de até 40 mg de vardenafila administradas uma vez ao dia durante 4 semanas foram toleradas, sem induzir reações adversas graves.

Quando a dose de 40 mg de vardenafila foi administrada duas vezes ao dia, ocorreram casos de lombalgia grave. Contudo, não se observou toxicidade muscular ou neurológica.

Em casos de superdose, devem-se adotar medidas gerais de suporte conforme necessário.

A diálise renal não deve acelerar a depuração da vardenafila, uma vez que esta se liga fortemente às proteínas plasmáticas, não sendo eliminada significativamente pela urina.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

MS-1.7056.0034

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura

CRF-SP nº 16532

Fabricado por:

Bayer Pharma AG

Leverkusen – Alemanha

Importado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100

04779-900 - Socorro - São Paulo - SP

C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241

sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/05/2016

VE0116 - CCDS16 + Montorsi et al 2004

