



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-43787745-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-43787745-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER PHARMA AG, representada en el país por la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulo, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LEVITRA ODT / VARDENAFIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS ORODISPERSABLES, VARDENAFIL 10 mg, aprobada por Certificado N° 50.566.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma BAYER PHARMA AG, representada en el país por la firma BAYER S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LEVITRA ODT / VARDENAFIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS ORODISPERSABLES, VARDENAFIL 10 mg, el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2019-56463832-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-56473611-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-56474105-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 50.566, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los rótulo, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-43787745-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.08.23 11:54:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.23 11:54:05 -0300'

PROYECTO DE RÓTULO

LEVITRA® ODT

Vardenafil 10mg

Comprimidos orodispersables

Vía oral

Venta bajo receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables

Cada comprimido orodispersable contiene:

Monoclorhidrato de vardenafil trihidrato 11,852 mg equivalente a 10 mg de vardenafil.

Excipientes: estearato de magnesio, aspartame, pharmaburst B2 y sabor a menta.

POSOLOGÍA E INSTRUCCIONES: ver prospecto adjunto

PRESENTACIÓN: envase con 1, 2 y 4 comprimidos orodispersables.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conserve en lugar fresco y seco a temperatura no mayor a 30 °C.

Conserve los comprimidos en el envase original.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Bajo licencia de Bayer AG- Alemania.

Fabricado por Bayer AG, Leverkusen, Alemania.

Acondicionamiento en burgopak por Brecon Pharmaceuticals, Inglaterra.

Acondicionamiento secundario por Bayer AG, Leverkusen, Alemania.

Importado y distribuido por:

BAYER S.A., Argentina

Ricardo Gutiérrez 3652-(B1605EHD), Munro, Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: No. 50566

Lote:

Vencimiento:


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-43787745- BAYER - Rotulos - Certificado N50566.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 16:15:42 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 16:15:43 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO

LEVITRA® ODT

VARDENAFIL 10mg

Comprimidos orodispersables

Vía oral

Industria Alemana

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

LEVITRA® ODT 10 MG COMPRIMIDOS ORODISPERSABLES

Cada comprimido orodispersable contiene:

monoclorhidrato de vardenafil trihidrato 11,852 mg equivalente a 10 mg de vardenafil.

Excipientes: estearato de magnesio 4,5 mg, aspartame 1,8 mg, pharmaburst B2 159,15 mg y sabor a menta 2,7 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Vardenafil potencia la respuesta natural a la estimulación sexual en la disfunción eréctil.

Grupo farmacoterapéutico: producto medicinal usado en la disfunción eréctil.

Código ATC: G04BE09.

INDICACIÓN

LEVITRA® ODT está indicado en el tratamiento de la disfunción eréctil (incapacidad de alcanzar o mantener la erección del pene el tiempo suficiente para una actividad sexual satisfactoria).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

La erección del pene es un proceso hemodinámico basado en la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso y las arteriolas asociadas. Durante la estimulación sexual, se libera óxido nítrico (ON) desde los terminales nerviosos del cuerpo cavernoso, el ON activa la enzima guanilato ciclasa, resultando en un aumento del nivel del monofosfato cíclico de guanosina (GMPC) en el cuerpo cavernoso. Esto desencadena la relajación del músculo liso, permitiendo un aumento del flujo sanguíneo en el pene.

El nivel real de GMPC está regulado, por un lado, por la tasa de síntesis a través de la guanilato ciclasa y, por otro lado, por la tasa de degradación por las fosfodiesterasas (PDE) hidrolizantes del GMPC.

La PDE más importante del cuerpo cavernoso humano es la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5) específica del GMPC.

El vardenafil, al inhibir la PDE5, la enzima responsable de la degradación del GMPC en el cuerpo cavernoso, potencia considerablemente el efecto del ON endógeno, liberado a nivel local en el cuerpo cavernoso tras la estimulación sexual. La inhibición de la PDE5 por el vardenafil ocasiona un aumento de los niveles de GMPC en el cuerpo cavernoso, que origina la relajación del músculo liso y la entrada de sangre en el cuerpo cavernoso.

LEVITRA ODT – CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

IF-2018-45056275-APN DGA/ANMAT
Página 1 de 27

En consecuencia, vardenafil potencia la respuesta natural a la estimulación sexual.

Los ensayos con preparaciones enzimáticas purificadas han revelado que el vardenafil es un inhibidor muy potente y sumamente selectivo de la PDE5, con una CI50 para la PDE5 humana de 0,7 nM.

El efecto inhibitorio del vardenafil sobre la PDE5 es más potente que sobre otras fosfodiesterasas conocidas (> 15 veces más respecto a PDE6, > 130 veces respecto a PDE1, > 300 veces más respecto a PDE11 y > 1.000 veces más respecto a las PDE2, 3, 4, 7, 8, 9 y 10). El vardenafil eleva el GMPc del cuerpo cavernoso humano aislado *in vitro*, produciendo relajación muscular.

El vardenafil ocasiona la erección del pene de conejos conscientes que depende de la síntesis endógena de óxido nítrico y se potencia por las sustancias donadoras de óxido nítrico.

Mecanismo de acción:

En un estudio con Rigiscan, controlado con placebo, para la medición de rigidez, la dosis de 20 mg de vardenafil produjo, en algunos casos, erecciones suficientes para la penetración (rigidez \geq 60% según Rigiscan) ya a los 15 minutos. La respuesta general de estos sujetos al vardenafil alcanzó significación estadística, en comparación con el placebo, a los 25 minutos del después de la administración.

Estudios clínicos:

El vardenafil demostró una mejora clínica y estadísticamente significativa de la función eréctil, en comparación con placebo, en todos los ensayos principales de eficacia, incluyendo las poblaciones especiales.

En todos los ensayos clínicos mundiales se ha administrado vardenafil a más de 17.000 varones con disfunción eréctil (DE), muchos de los que tenían múltiples enfermedades. Más de 2.500 pacientes fueron tratados con vardenafil durante 6 meses o más. De éstos, 900 pacientes han sido tratados durante un año o más.

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con dosis fijas, basado en una Pregunta de Evaluación General (PEG), el vardenafil mejoró las erecciones del 65%, 80% y 85% de los pacientes tratados con 5 mg, 10 mg y 20 mg, respectivamente, a los 6 meses, en comparación con el 28% del placebo.

La eficacia y seguridad de LEVITRA® comprimidos orodispersables 10 mg fueron demostradas en una amplia población en dos estudios que incluyeron a 701 pacientes con DE que fueron tratados por hasta 12 semanas. La distribución de pacientes en los subgrupos predefinidos fue cubriendo pacientes ancianos (51,3%), incluidos pacientes con antecedentes de diabetes mellitus (28,7%), dislipidemia (39,2%) e hipertensión (39,7%).

En los datos combinados de los dos estudios con comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg, el 71,3% de todos los intentos reportados de coito tuvo penetración satisfactoria, comparada con el 43,9% de todos los intentos del grupo placebo. Estos resultados también se reflejaron en los subgrupos, en los pacientes ancianos (el 66,9%), en los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus (el 63,4%), pacientes con antecedentes de dislipidemia (el 66,4%) e hipertensión (el 69,7%) de todos los intentos sexuales reportados de coito tuvieron penetración satisfactoria.

Aproximadamente el 62,7% de todos los intentos sexuales reportados de coito con los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg fueron exitosos en términos de mantenimiento de la

erección para lograr una relación sexual satisfactoria, en comparación con aproximadamente el 26,0% de todos los intentos de coito en los controlados con placebo. En los subgrupos predefinidos, el 56,7% (pacientes ancianos), el 56% (pacientes con antecedentes de diabetes mellitus), el 59% (pacientes con antecedentes de dislipidemia) y el 60% (pacientes con antecedentes de hipertensión) de todos los intentos reportados con los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg fueron exitosos en términos de mantenimiento de la erección para lograr una relación sexual satisfactoria.

Se demostró la eficacia de los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg con independencia de la severidad de la disfunción eréctil inicial, la etiología (orgánica, psicógena y mixta), duración de la DE, etnicidad y edad.

En los datos combinados de los principales ensayos de eficacia, incluidos los estudios con poblaciones especiales, el porcentaje de pacientes que tuvo penetración satisfactoria con la primera dosis de tratamiento fue 37% con el placebo, 68% con 10 mg y 70% con 20 mg de vardenafil. Entre los pacientes que habían tenido una penetración satisfactoria con la primera dosis, en promedio, los tratados con 10 mg y 20 mg de vardenafil respondieron satisfactoriamente en el 86% y el 90% de las tentativas posteriores, respectivamente, durante el período de estudio de 3 meses. Vardenafil fue eficaz en los pacientes, con independencia de la severidad inicial, etiología (orgánica, psicógena y mixta), duración de la DE, etnia y edad, como se determinó en los análisis de subgrupos.

Pacientes con DE secundaria a prostatectomía radical: En pacientes prostatectomizados, LEVITRA® demostró una mejoría clínica y estadísticamente significativa de la función eréctil en un ensayo prospectivo, con dosis fijas, controlado con placebo y doble ciego. La puntuación del dominio de la función eréctil, la tasa de consecución de una erección suficiente para la penetración, la tasa de mantenimiento de una erección suficiente para una relación sexual satisfactoria y la rigidez mejoraron significativamente con las dosis de LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg y 20 mg, en comparación con el placebo, en todos los tiempos medidos. Las tasas mejoradas de la respuesta de la función eréctil, basadas en la PEG, fueron 59% con LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg y 65% con los de 20 mg a los 3 meses, en comparación con el 13% del placebo. Las tasas de respuesta del subgrupo de pacientes sometidos a prostatectomía radical con preservación nerviosa bilateral con preservación nerviosa, basadas en la PEG en los pacientes que habían finalizado 3 meses, fueron 60% con LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg y 71% con los de 20 mg, en comparación con el 12% del placebo.

Pacientes con DE y diabetes mellitus: En pacientes con diabetes mellitus, LEVITRA® demostró una mejoría clínica y estadísticamente significativa de la función eréctil en un ensayo prospectivo, con dosis fijas, controlado con placebo y doble ciego. Se demostraron mejorías significativas en la puntuación del dominio de la función eréctil, la tasa de consecución de una erección suficiente para la penetración, la tasa de mantenimiento de una erección suficiente para una relación sexual satisfactoria y la rigidez con las dosis examinadas de LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg y de 20 mg en comparación con el placebo, en todos los intervalos durante el tratamiento de 3 meses. En esta población, que habitualmente es más refractaria al tratamiento, las tasas de respuesta para la mejora de la erección, basadas en la PEG, fueron 57% con LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg y 72% con los de

20 mg, en comparación con 13% del placebo, en los pacientes que habían terminado 3 meses del estudio.

Los pacientes del grupo de tratamiento activo continuaron con un tratamiento activo enmascarado de LEVITRA® comprimidos recubiertos durante un total de 6 meses. Estos pacientes tuvieron tasas de respuesta del 66% y del 74% con LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg y 20 mg respectivamente.

Pacientes con lesión de la médula espinal: En pacientes con DE secundaria a lesión traumática de la médula espinal se demostró una mejoría, clínica y estadísticamente significativa, de la función eréctil con LEVITRA® comprimidos recubiertos en un ensayo clínico controlado con placebo, a doble ciego y de dosis flexible. Se demostraron mejorías significativas en la puntuación del dominio de la función eréctil, en la capacidad para tener una erección suficiente para lograr una penetración y la capacidad de mantener una erección suficientemente prolongada para una relación sexual satisfactoria y en la rigidez del pene, en comparación con el placebo. El número de pacientes que recobró una puntuación normal en el dominio del IIEF, ≥ 26 , fue del 53% en el grupo de LEVITRA® comprimidos recubiertos, en comparación con el 9% en el grupo placebo. Los índices de respuesta para la capacidad de tener una erección para lograr una penetración y la capacidad de mantener una erección suficientemente prolongada para una relación sexual satisfactoria fueron del 76% y 59% con LEVITRA® comprimidos recubiertos, en comparación con el 41% y 22% con placebo, en los pacientes que completaron 3 meses de tratamiento, los que eran clínica y estadísticamente significativos ($p < 0.001$). En esta población, que habitualmente es más refractaria al tratamiento, las tasas de respuesta para la mejora de la erección, según la PEG, fueron 83% para LEVITRA® comprimidos recubiertos, en comparación con 26% del placebo, en los pacientes que habían terminado 3 meses del estudio.

Prolongación del intervalo QT: En un estudio de farmacovigilancia de 44 voluntarios sanos, dosis únicas de LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg o 50 mg de sildenafil se coadministraron concomitantemente con 400 mg de gatifloxacino, un fármaco con efecto comparable en el QT. LEVITRA® comprimidos recubiertos y sildenafil presentaron un efecto aditivo en el QTc (Fridericia), vardenafil: 4 mseg, sildenafil: 5 mseg, en comparación con cada fármaco solo. Se desconoce el impacto clínico de estos cambios del QT.

Efectos sobre la visión: en un ensayo clínico específico, diseñado para evaluar los efectos posibles de comprimidos recubiertos de LEVITRA® usando una dosis de 40 mg (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) sobre la función visual no se observaron efectos sobre la agudeza visual, los campos visuales, la presión intraocular, la latencia del ERG, los hallazgos fundoscópicos y con la lámpara de hendidura. Se descubrió un subgrupo de pacientes con una alteración leve y transitoria para la discriminación de los colores en la gama del azul/verde y en la gama púrpura 1 hora después del tratamiento. Estos cambios mejoraron a las 6 horas y habían desaparecido a las 24 horas. La mayoría de estos pacientes no presentaba síntomas visuales subjetivos.

En otro estudio clínico controlado con placebo y a doble ciego se administraron al menos 15 dosis de 20 mg de los comprimidos recubiertos de LEVITRA® durante 8 semanas frente al placebo. Se midió la función retiniana por ERG y la prueba de FM-100 2, 6 y 24 horas después de la administración.

LEVITRA ODT – CCDS 17


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
AFPODERADA
Página 4 de 27
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

página 150 de 301

LEVITRA® no produjo efectos retinianos clínicamente significativos en varones sanos, en comparación con el placebo.

En otros estudios, el uso diario de los comprimidos recubiertos de LEVITRA® a dosis de 10 mg a 40 mg durante 31 días no estaba asociado con cambios en la agudeza visual, la presión intraocular ni con los hallazgos fundoscópicos o con la lámpara de hendidura.

Efectos sobre la presión arterial y parámetros cardíacos: En los estudios de farmacología clínica controlados con placebo con LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg y 20 mg, los descensos máximos medios de la presión arterial sistólica y diastólica en decúbito supino fueron despreciables, en comparación con el placebo. Sólo hubo un pequeño aumento compensador de los latidos cardíacos por minuto.

En dos estudios clínicos que usaron LEVITRA® comprimidos orodispersables, no se observaron cambios notables en los valores medios a partir de los valores iniciales a la semana 12 (LOCF) en la frecuencia cardíaca y la presión sistólica y diastólica.

Dosis únicas de LEVITRA® de hasta 80 mg por vía oral, 4 veces la dosis diaria máxima recomendada, no produjeron efectos clínicamente relevantes en los ECG de voluntarios sanos.

El efecto de LEVITRA® comprimidos recubiertos en dosis de 10 mg y de 80 mg en el intervalo QT se evaluó en un estudio con dosis únicas, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con principio activo (400 mg de moxifloxacino) y cruzado con 59 varones sanos de 45 a 60 años. Sildenafil, un fármaco del mismo grupo, se administró en dosis terapéuticas casi equipotentes de 50 mg y 400 mg. El intervalo QT se midió 1 hora postadministración, que se aproxima al tiempo promedio de la concentración máxima de vardenafil. Se escogió la dosis de 80 mg de LEVITRA® comprimidos recubiertos, el cuádruple de la dosis máxima recomendada, porque esta dosis produjo concentraciones plasmáticas similares a las observadas tras la coadministración de LEVITRA® comprimidos recubiertos de 5 mg con 600 mg de ritonavir, dos veces al día. De los inhibidores del CYP3A4 estudiados, el ritonavir ocasiona la interacción medicamentosa más significativa con el vardenafil. En la tabla siguiente se resume el efecto en el intervalo QT medio no corregido y el QT medio corregido (QTc) con distintos métodos de corrección, Fridericia y un método de corrección lineal individual, 1 hora después de la administración. No se conoce ningún método de corrección que sea más válido que los otros.

Cambios medios de los intervalos QT y QTc en mseg (IC del 90%) desde el valor inicial con respecto al placebo, 1 hora después de la administración con metodologías diferentes para corregir el efecto de la frecuencia cardíaca.

Fármaco/dosis	Frecuencia cardíaca (lpm)	QT no corregido (mseg)	Corrección de Fridericia del QT (mseg)	Corrección individual del QT (mseg)
Levitra comprimidos recubiertos 10 mg	5 (4, 6)	-2 (-4, 0)	8 (6, 9)	4 (3, 6)

Levitra comprimidos recubiertos 20 mg x 4	6 (5, 7)	-2 (-4, 0)	10 (8, 11)	6 (4, 7)
Moxifloxacino 400 mg	2 (1, 3)	3 (1, 5)	8 (6, 9)	7 (5, 8)
Sildenafil 50 mg	4 (3, 5)	-2 (-4, 0)	6 (5, 8)	4 (2, 5)
Sildenafil 400 mg	5 (4, 6)	-1 (-3, 1)	9 (8, 11)	5 (4, 7)

El moxifloxacino produjo la prolongación esperada de 5-10 mseg, lo que indica que el estudio tenía la sensibilidad necesaria. Dosis terapéuticas y supraterapéuticas de vardenafil y sildenafil produjeron descensos parecidos del intervalo QT no corregido pero aumentos del QTc. Sin embargo, este estudio no se diseñó para hacer comparaciones estadísticas directas entre los fármacos o entre los niveles de dosis. Se desconoce el impacto clínico real de estos cambios.

Tras la administración de LEVITRA® comprimidos orodispersables, no hubo diferencias notables en el tratamiento o el grupo de edad con respecto a los cambios desde el valor inicial en la frecuencia cardiaca, intervalo PR e intervalo QRS. No se observaron indicaciones de prolongación del intervalo QT/QT-c, independientemente de la edad del paciente. No hubo diferencias de grupo de tratamiento congruentes con respecto a los hallazgos de ECG que apunten a problemas de seguridad.

Efectos sobre la motilidad o morfología de los espermatozoides: Las dosis únicas orales de LEVITRA® comprimidos recubiertos 20 mg no produjeron efectos en la motilidad, la morfología de los espermatozoides ni en diversos parámetros indicativos de la función reproductora masculina.

En un estudio controlado con placebo de una dosis diaria de LEVITRA® comprimidos recubiertos 20 mg durante 6 meses, no hubo efectos clínicamente relevantes en la concentración, el número, la motilidad o morfología de los espermatozoides en el hombre. Vardenafil no tuvo efecto en las concentraciones séricas de testosterona, hormona luteinizante u hormona foliculoestimulante.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La mediana del tiempo para alcanzar la Cmáx en los pacientes que reciben LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables en ayunas varió entre 45 y 90 minutos. Después de la administración de 10 mg de LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables a pacientes, el ABC medio de vardenafil aumentó un 21 a 29% mientras que la Cmáx era 8 a 19% menor en comparación con 10 mg de LEVITRA® comprimidos recubiertos. Una comida rica en grasas no tuvo efecto sobre el ABC de vardenafil y tmáx mientras que produjo una reducción media de la Cmáx de vardenafil de 35%. De acuerdo con estos resultados, los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg se pueden tomar antes o después de las comidas. Cuando los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg se toman con agua, el ABC se reduce un 29% y la mediana del tmáx se acorta ~~en 60 minutos~~

LEVITRA ODT – CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERONICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119
Página 6 de 27

IF-2018-45056275-APN-DGA#ANMAT

mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ no es afectada. Los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg deben tomarse sin agua.

Los estudios de bioequivalencia han demostrado que los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg no son bioequivalentes a los comprimidos recubiertos de LEVITRA® 10 mg; por tanto, la formulación orodispersable no debe usarse como bioequivalente a otras formulaciones de vardenafil.

Distribución

La media del volumen de distribución en estado de equilibrio (V_{ss}) para vardenafil es 208 L, indicando la distribución dentro de los tejidos.

Vardenafil y su principal metabolito circulante (M1) tienen una alta unión a las proteínas plasmáticas (alrededor del 95% para el fármaco principal o el M1). Esta unión a las proteínas es reversible e independiente de las concentraciones totales del fármaco.

Basado en mediciones de vardenafil en semen de sujetos sanos, 90 minutos después de la administración, no más del 0,00012% de la dosis administrada puede aparecer en el semen de los pacientes.

Metabolismo y biotransformación

El vardenafil es metabolizado predominantemente por enzimas hepáticas vía CYP3A4, con alguna contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C9.

La vida media de eliminación del metabolito M1, el principal metabolito circulante en humanos, es de alrededor de 3 a 5 horas, similar al fármaco principal.

M1 resulta de la desetilación del grupo piperacínico del vardenafil, y está sujeto a un metabolismo adicional.

M1 en la forma de su conjugado ácido glucurónico se encuentra en la circulación sistémica. La concentración plasmática del M1 no glucuronizado es de alrededor del 26% del compuesto principal. El metabolito M1 muestra selectividad por la fosfodiesterasa parecido al del vardenafil y una potencia inhibitoria *in vitro* para la PDE5 de aproximadamente 28% comparada con vardenafil, resultando en una contribución a la eficacia de aproximadamente 7%.

Eliminación/ Excreción

La depuración corporal total de vardenafil es 56 L/h con una vida terminal resultante de aproximadamente 4-5 horas.

Luego de la administración oral, vardenafil es eliminado como metabolitos, predominantemente por heces (aproximadamente 91 - 95% de la dosis oral administrada) y en menor cantidad por orina (aproximadamente 2 - 6% de la dosis oral administrada).

Farmacocinética en poblaciones especiales

- ***Pacientes geriátricos (personas mayores de 65 años)***

El ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de vardenafil en pacientes ancianos (65 años o más), que estaban tomando LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables, aumentó un 31 a 39% y de 16 a 21%, respectivamente, en comparación con los pacientes de 45 años y menos. No se encontró acumulación de vardenafil en el plasma en los pacientes ≤ 45 años o ≥ 65 años después de la administración, una vez al día, de 10 mg de comprimidos orodispersables durante diez días.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERONICA A. CASARO
APODERADA
DIPLOMADO EN CIENCIAS
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 3 119
Página 7 de 27

No se observó ninguna diferencia general de seguridad ni de eficacia entre las personas ancianas y jóvenes de los ensayos clínicos controlados con placebo.

- **Pacientes con insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl entre 50 y 80 mL/min) o moderada (CrCl entre 30 y 50 mL/min), la farmacocinética de vardenafil fue similar a la del grupo control con función renal normal. En voluntarios con insuficiencia renal grave CrCl < 30 mL/min, el ABC medio aumentó en un 21% y la C_{máx} media se redujo en 23%, en comparación con voluntarios sin insuficiencia renal. No se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre el aclaramiento de creatinina y la exposición plasmática de vardenafil (ABC y C_{máx}).

No se ha investigado la farmacocinética del vardenafil entre pacientes que requieren diálisis.

- **Pacientes con insuficiencia hepática**

El aclaramiento del vardenafil de los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (categorías A y B de Child-Pugh) disminuyó de forma proporcional al grado de insuficiencia hepática.

El ABC y la C_{máx} del vardenafil en los pacientes con insuficiencia hepática leve (categoría A de Child-Pugh) se incrementaron 1,2 veces (ABC en un 17% y C_{máx} en un 22%) en comparación con los controles sanos.

El ABC del vardenafil aumentó 2,6 veces (160%) y la C_{máx} lo hizo 2,3 veces (130%) en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (categoría B de Child-Pugh), en comparación con los controles sanos.

No se ha investigado la farmacocinética del vardenafil entre pacientes con insuficiencia hepática grave (categoría C de Child-Pugh).

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no han revelado riesgo especial para el ser humano en base a los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad en la reproducción.

Toxicidad sistémica:

En los estudios de toxicidad aguda, la DL50 fue 190 mg/kg en la rata. Las investigaciones microscópicas ópticas, microscópicas electrónicas y oftalmológicas no han revelado efectos oculotóxicos. En los estudios de toxicidad crónica, el nivel en el que no se observó efecto (NOEL) fue 3 mg/kg/peso/día en las ratas macho y 3 mg/kg/peso/día en los perros. Las toxicidades observadas en los animales de experimentación revelaron efectos cardiovasculares como el hallazgo toxicológico importante conocido de los inhibidores de la PDE5. Otros hallazgos toxicológicos, no observados en ratones o perros, en el páncreas, las glándulas exocrinas y el tiroides de las ratas podrían esperarse con base en las propiedades farmacológicas de un inhibidor de PDE.

Embriotoxicidad/ Teratogenicidad:

No se observaron efectos adversos relevantes con respecto al desarrollo embrionario en los estudios de reproducción en ratas y conejos después de la administración oral de vardenafil.

Toxicidad de la reproducción:

No se observaron efectos adversos relevantes con respecto a la fertilidad y el desarrollo embrionario

en los estudios de reproducción en ratas y conejos después de la administración oral de vardenafil.

Genotoxicidad y carcinogenicidad:

No se apreció ningún indicio de actividad genotóxica/mutágena de vardenafil con las siguientes pruebas *in vitro*: Ames, HPRT, Cyt. e *in vivo*: MNT.

El vardenafil no fue cancerígeno cuando se administró durante 24 meses en dosis diarias a 225 o 450 veces la dosis humana máxima recomendada de 20 mg, en ratas y ratones, respectivamente, en función de un varón de 60 kg de peso corporal. La exposición en términos del ABC conseguida en ratas y ratones machos fue > 360 veces y > 25 veces, respectivamente, la exposición de los varones tratados con la dosis humana máxima recomendada de 20 mg.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Forma de administración

Vía oral

Los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg deben colocarse en la lengua hasta que se disuelva. Debe tomarse sin líquido.

Debe tomarse inmediatamente después de haberlo sacado del blíster.

LEVITRA® ODT 10 mg pueden tomarse en condiciones de ayuno o después de comer.

Posología

La dosis inicial recomendada es de un comprimido orodispersable de LEVITRA® ODT 10 mg, tomando cuando se necesite, aproximadamente 25 a 60 minutos antes de la actividad sexual.

La dosis máxima diaria recomendada es de un comprimido orodispersable de LEVITRA® ODT 10 mg.

La frecuencia posológica recomendada máxima es una vez al día.

En estudios clínicos se ha demostrado que LEVITRA® ODT resulta eficaz incluso si se toma 4 o 5 horas antes de la actividad sexual.

Se requiere estimulación sexual para una respuesta natural al tratamiento (ver "*Propiedades farmacodinámicas*").

Información adicional sobre poblaciones especiales

- o Pacientes geriátricos

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes geriátricos.

- o Niños y adolescentes

LEVITRA® ODT no está indicado para el uso en niños.

- o Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, B de Child-Pugh o C de Child-Pugh no deben usar LEVITRA® ODT 10 mg.

- o Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl entre 50 y 80 mL/min), moderada (CrCl entre 30 y 50 mL/min), o grave (CrCl < 30 mL/min), no requieren ningún ajuste en la dosis.

La farmacocinética de vardenafil no se ha estudiado en pacientes que requieren diálisis (ver "Propiedades farmacocinéticas").

o Pacientes con uso concomitante de inhibidores potentes del CYP 3A4

LEVITRA® ODT 10 mg está contraindicado en pacientes que reciben inhibidores moderados o potentes del CYP 3A4.

o Pacientes con uso concomitante de alfabloqueantes

Acorde a los efectos vasodilatadores de los alfabloqueantes y vardenafil, el uso concomitante de LEVITRA® ODT y alfabloqueantes puede ocasionar hipotensión sintomática en algunos pacientes. El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento se iniciará con la dosis más baja recomendada, con LEVITRA® comprimidos recubiertos. Los pacientes tratados con alfabloqueantes no deben usar LEVITRA® ODT comprimidos orodispersables 10 mg como dosis inicial.

LEVITRA® ODT puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con otros alfabloqueantes deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriba LEVITRA® ODT concomitantemente (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

En estos pacientes que ya están tomando una dosis óptima de vardenafil, el tratamiento alfabloqueante se iniciará con la dosis más baja. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede verse asociado a un descenso adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE5), incluyendo vardenafil.

CONTRAINDICACIONES

LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Acorde con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico/GMPc, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. LEVITRA® ODT está contraindicado en pacientes que reciben un tratamiento concomitante con nitratos o donantes de óxido nítrico (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

El uso concomitante de Levitra® con riociguat, un estimulador del guanilato ciclasa soluble (sGC) está contraindicado.

LEVITRA® ODT 10 mg están contraindicados en pacientes que reciben inhibidores moderados o muy potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir o indinavir. Embarazo y lactancia: no está indicado en mujeres, recién nacidos y niños.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO Y ADVERTENCIAS

Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico debe examinar el estado cardiovascular del paciente, ya que hay un determinado grado de riesgo cardíaco asociado a la

actividad sexual. El vardenafil posee propiedades vasodilatadoras que podrían generar reducciones leves y transitorias de la presión arterial. Los pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, p. ej., estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, pueden resultar sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la fosfodiesterasa de Tipo 5.

En general, no deberían utilizarse fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil para los varones en los que su estado cardiovascular subyacente haga desaconsejable la actividad sexual.

En un estudio sobre el efecto de LEVITRA® ODT sobre el intervalo QT, realizado en 59 varones voluntarios sanos, las dosis terapéuticas y supraterapéuticas de LEVITRA® 10 mg y 80 mg, respectivamente, produjeron aumentos del intervalo QTc (ver "*Propiedades farmacológicas*").

En un estudio de farmacovigilancia, donde se evaluó el efecto de la combinación de vardenafil con otro fármaco de efecto comparable sobre el intervalo QT, demostró un efecto aditivo sobre el intervalo QT, al compararlo con cada fármaco por separado (ver "*Propiedades farmacológicas*").

Estas observaciones deberían tomarse en consideración en las decisiones clínicas cuando se prescriba LEVITRA® ODT a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT o a pacientes que tomen medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Los pacientes tratados con antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, procainamida) o clase III (p. ej., amiodarona, sotalol) o aquellos con una prolongación congénita del intervalo QT deben evitar el uso de LEVITRA® ODT.

En general, los fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil deben utilizarse con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (como angulación, fibrosis cavernosa y enfermedad de Peyronie) o en pacientes con patologías que puedan predisponer al priapismo (como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia).

No se han estudiado la seguridad y eficacia de LEVITRA® ODT en combinación con otros tratamientos de la disfunción eréctil. Por ello, no se recomienda el uso de este tipo de combinaciones.

No se ha estudiado la seguridad de LEVITRA® ODT en los siguientes subgrupos de pacientes, por lo que no se recomienda su uso en: insuficiencia hepática severa, nefropatía terminal que requiera diálisis, hipotensión (presión arterial sistólica en reposo <90 mm Hg), historia reciente de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio (en los últimos 6 meses), angina inestable y trastornos hereditarios de degeneración retiniana conocidos, como la retinitis pigmentaria.

La seguridad de LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables no ha sido estudiada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, B de Child-Pugh o C de Child-Pugh, por lo tanto, el uso de LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables no está recomendado en estos pacientes.

Se han descrito casos de pérdida transitoria de la visión y Neuropatía Óptica Isquémica Anterior No Arterítica (NOIANA) en relación con la toma de inhibidores de la PDE5, incluido LEVITRA® ODT.

Un estudio observacional cruzado de casos evaluó el riesgo de NOIANA cuando el uso de inhibidores de la PDE5, como una clase, ocurrió inmediatamente antes de la aparición de NOIANA (dentro de 5 vidas medias), en comparación con el uso de inhibidores de la PDE5 en un periodo de tiempo previo. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NOIANA, con una estimación de

riesgo de 2.15 (IC del 95% 1.06, 4.34). Un estudio similar reportó un resultado consistente, con una estimación de riesgo de 2.27 (IC del 95% 0.99, 5.20).

Ni en los escasos informes de Farmacovigilancia, ni la asociación del uso de inhibidores de la PDE5 con NOIANA en los estudios observacionales, confirman una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y NOIANA (ver también "*Reacciones adversas*" – "*Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*").

Debe aconsejarse al paciente para que suspenda la toma de LEVITRA® ODT y consulte de inmediato a un médico en caso de pérdida repentina de la visión (ver "*Reacciones adversas*").

El uso concomitante de LEVITRA® ODT y alfabloqueantes puede generar una hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver "*Reacciones adversas*"). Los pacientes tratados con alfabloqueantes no deben usar LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersales para iniciar el tratamiento. El tratamiento concomitante sólo debería iniciarse si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante (ver "*Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*"). En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento se iniciará con la dosis más baja recomendada con LEVITRA® comprimidos recubiertos.

El LEVITRA® ODT se puede administrar en cualquier momento junto a la alfuzosina o tamsulosina. Si se administran otros alfabloqueantes, se planteará el establecer un intervalo de tiempo para la administración concomitante de vardenafil (ver "*Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*"). En estos pacientes que ya están tomando una dosis óptima de vardenafil, el tratamiento con alfabloqueante se iniciará con la dosis más baja recomendada. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede verse asociado a un descenso adicional de la presión arterial entre los pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluyendo vardenafil.

LEVITRA® ODT no se ha administrado a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa significativa. Por ello, LEVITRA® ODT sólo debe administrarse a estos pacientes después de haber efectuado una cuidadosa evaluación de riesgo/beneficio.

El vardenafil no tiene influencia en el tiempo de sangrado, ya sea administrado solo o en combinación con el ácido acetilsalicílico.

Diversos estudios *in vitro* llevados a cabo con plaquetas humanas indican que el vardenafil solo no inhibió la agregación plaquetaria inducida por diferentes agonistas plaquetarios. En concentraciones supratrapéuticas de vardenafil se observó un pequeño aumento dependiente de la dosis del efecto antiagregante del nitroprusiato de sodio, un donante de óxido nítrico.

La combinación de heparina y vardenafil no tuvo efecto alguno sobre el tiempo de hemorragia de las ratas, aunque no se ha estudiado esta interacción en seres humanos.

Aspartame: LEVITRA® ODT 10 mg contiene 1,8 mg de aspartame, una fuente de fenilalanina que puede ser nociva para las personas con fenilcetonuria.

Sorbitol: LEVITRA® ODT 10 mg contienen 7,96 mg de sorbitol contenido en el pharmaburst B2. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar LEVITRA® ODT 10 mg.

LEVITRA ODT – CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERONICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

Página 12 de 27
IF-2018-45056275-APN-DGA#ANMAT

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Inhibidores del CYP: vardenafil se metaboliza principalmente a través de las enzimas hepáticas vía citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con una cierta contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C. Por ello, los inhibidores de estas enzimas pueden reducir la depuración de vardenafil.

Cimetidina: (400 mg dos veces al día), un inhibidor no específico del citocromo P450 no tuvo efecto en la biodisponibilidad de vardenafil (ABC) ni en su concentración máxima (C_{máx}), al ser administrado de forma concomitante con LEVITRA® comprimidos recubiertos 20 mg a voluntarios sanos.

Eritromicina: (500 mg tres veces al día), un inhibidor de CYP3A4, provocó un aumento equivalente a 4 veces (300%) del ABC de vardenafil y de 3 veces (200%) de aumento en la C_{máx}, al ser administrada conjuntamente con LEVITRA® comprimidos recubiertos 5 mg a voluntarios sanos.

Ketoconazol: (200 mg), que es un potente inhibidor de CYP3A4, provocó un aumento de 10 veces (900%) del ABC de vardenafil y un incremento de 4 veces (300%) de aumento en la C_{máx}, al ser administrado conjuntamente con LEVITRA® comprimidos recubiertos 5 mg a voluntarios sanos.

Indinavir: 800 mg tres veces al día, un inhibidor de la proteasa VIH causó un incremento de 16 veces (1.500%) del ABC de vardenafil y un incremento de 7 veces (600%) de la C_{máx} cuando se coadministró con LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg. A las 24 horas de la coadministración, los niveles plasmáticos de vardenafil fueron aproximadamente 4% del nivel plasmático máximo de vardenafil (C_{máx}).

Ritonavir: (600 mg dos veces al día), un inhibidor de la proteasa del VIH e inhibidor muy potente del CYP3A4, que también inhibe al CYP2C9, aumentó 13 veces la C_{máx} del vardenafil y 49 veces el ABC₀₋₂₄ del vardenafil al ser administrado conjuntamente con LEVITRA® comprimidos recubiertos 5 mg. El ritonavir prolongó, significativamente, la vida media de vardenafil a 25,7 horas.

Cabe esperar que el uso concomitante de inhibidores moderados o potentes de CYP3A4, como eritromicina, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir o ritonavir, produzca un aumento marcado en los niveles plasmáticos de vardenafil.


El uso de LEVITRA® ODT en combinación con eritromicina, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir o ritonavir está contraindicado.


Nitratos, donantes de óxido nítrico: en un estudio efectuado en 18 sujetos varones sanos, no se observó ninguna potenciación del efecto hipotensor de 0,4 mg de nitroglicerina sublingual, cuando se administraron LEVITRA® 10 mg comprimidos recubiertos a intervalos variables de tiempo (24 a 1 hora) antes de la administración de nitroglicerina.

El efecto reductor de la presión arterial de los nitratos sublinguales (0,4 mg) tomados 1 y 4 horas después de la administración del vardenafil, fue potenciado por una dosis de 20 mg de LEVITRA® comprimidos recubiertos en sujetos sanos de mediana edad. Estos efectos no se observaron cuando la dosis de 20 mg de vardenafil se administró 24 horas antes de la nitroglicerina.

Nicorandil: es un híbrido de los activadores del canal de potasio y nitrato. Debido al componente nitrato, tiene el potencial de interactuar en forma grave con vardenafil.

LEVITRA ODT – CCDS-17


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA


BAYER S.A.
Ricardo Gutierrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERONICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-45056273-AR-APN-DGA#ANMAT
Página 13 de 27

No obstante, no se dispone de información sobre posibles efectos hipotensores de vardenafil, administrado a pacientes en combinación con nitratos. Por ello, el uso concomitante está contraindicado (ver "*Contraindicaciones*").

Riociguat: Los modelos animales mostraron un efecto acumulativo de disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinó sildenafil o vardenafil con riociguat. El aumento de la dosis de sildenafil o vardenafil generó una disminución mayor a la proporcional de la presión arterial sistémica en algunos casos.

En un estudio exploratorio, la administración de dosis únicas de riociguat a pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) que recibían sildenafil generó efectos hemodinámicos acumulativos. Se observó un índice mayor de interrupción, principalmente debido a la hipotensión, en pacientes con HAP que se trataron con una combinación de sildenafil y riociguat, en comparación con los pacientes que se trataron solo con sildenafil.

El uso concomitante de Levitra® con riociguat, un estimulador del sGC, está contraindicado.

Alfabloqueantes: dado que la monoterapia con alfabloqueantes puede ocasionar un descenso notable de la presión arterial, especialmente hipotensión ortostática y síncope, se han llevado a cabo estudios de interacción con LEVITRA® comprimidos recubiertos.

Se reportó hipotensión, en algunos casos sintomática, en un número significativo de sujetos después de la coadministración de LEVITRA® comprimidos recubiertos a voluntarios sanos normotensos ajustados en forma forzada, a lo largo de un periodo de 14 días o menos, a dosis altas de los alfabloqueantes tamsulosina o terazosina.

Cuando se administraron comprimidos recubiertos de LEVITRA® en dosis de 5, 10 o 20 mg, en el marco de un tratamiento estable con tamsulosina, no hubo ningún descenso adicional máximo medio, clínicamente significativo, de la presión arterial.

Cuando se administraron simultáneamente dosis de 5 mg de LEVITRA® comprimidos recubiertos más 0,4 mg de tamsulosina, 2 de 21 pacientes presentaron una presión arterial sistólica en bipedestación menor de 85 mm Hg. Cuando se administró la dosis de 5 mg de LEVITRA® comprimidos recubiertos, 6 horas después de la administración de tamsulosina, 2 de 21 pacientes experimentaron una presión arterial sistólica en bipedestación menor de 85 mm Hg.

Entre sujetos tratados con terazosina, se observó más frecuentemente hipotensión (presión arterial sistólica en bipedestación inferior a 85 mm Hg) cuando se administraron vardenafil y terazosina para lograr una C_{máx} simultáneamente que cuando las dosis fueron administradas a C_{máx} separadas por 6 horas.

Como los estudios fueron realizados con voluntarios sanos, tras el ajuste forzado del alfabloqueante a dosis altas, estos estudios pueden tener una relevancia clínica limitada.

Se han realizado tres estudios de interacción con LEVITRA® comprimidos recubiertos en pacientes con Hiperplasia Benigna de la Próstata (HBP) sobre el tratamiento alfabloqueante estable con alfuzosina, tamsulosina o terazosina.

Se administró LEVITRA® comprimidos recubiertos 5 mg o 10 mg, cuatro horas después de administrar alfuzosina. Se eligió el intervalo de dosificación de cuatro horas para lograr el mayor potencial de

LEVITRA ODT – CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
Pág. 14 de 27
MATERIA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

IF-2018-45056275-APN-DGA#ANMAT

IF-2018-45056275-APN-DGA#ANMAT

interacción. No se observó una reducción adicional máxima media clínicamente relevante en la presión arterial en el intervalo de 10 horas tras la dosificación con vardenafil 4 horas después de alfuzosina. Dos pacientes, uno al que se administró comprimidos recubiertos de LEVITRA® 5 mg, y el otro con LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg, sufrieron reducciones con respecto al valor inicial en la presión arterial sistólica en bipedestación > 30 mm Hg.

No se observaron casos de presión arterial sistólica en bipedestación por debajo de 85 mm Hg durante este estudio.

Cuatro pacientes, uno de los cuales recibió placebo, dos que recibieron LEVITRA® comprimidos recubiertos 5 mg y uno que recibió LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg, informaron mareos. En función de estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de alfuzosina y LEVITRA®.

En un estudio posterior en pacientes con HBP, cuando se administraron simultáneamente LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 y 20 mg con 0,4 mg o 0,8 mg de tamsulosina, no se observaron casos de presión arterial sistólica en bipedestación < 85 mm Hg. En función de estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de tamsulosina y LEVITRA®.

Cuando se administraron simultáneamente LEVITRA® comprimidos recubiertos 5 mg con 5 mg o 10 mg de terazosina, 1 de 21 pacientes sufrió hipotensión postural sintomática. No se observó hipotensión cuando se administró vardenafil 6 horas después de administrada la terazosina. Esto se debe considerar cuando se decide sobre el tiempo de separación de la administración entre Levitra y terazosina. No hubo casos de síncope en este estudio ni en los anteriores con alfuzosina o terazosina.

El tratamiento concomitante sólo debe iniciarse si el paciente se mantiene estable con un tratamiento con alfabloqueantes. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento con LEVITRA® se empezará con la dosis más baja recomendada. Los pacientes tratados con alfabloqueantes no deben usar LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables para iniciar el tratamiento. LEVITRA® puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriba LEVITRA® concomitantemente (ver "*Precauciones especiales de empleo y advertencias*").

En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de LEVITRA®, debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante a la dosis mínima. El aumento gradual en la dosis de alfabloqueante puede asociarse con mayor reducción de la presión arterial en pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluido vardenafil.

OTROS

Glibenclámid: cuando se coadministró LEVITRA® comprimidos recubiertos 20 mg con glibenclámid (Glyburide 3,5 mg), la biodisponibilidad relativa de glibenclámid no se afectó. No hubo evidencia de que se hubiera alterado la farmacocinética de vardenafil por la administración simultánea de glibenclámid.

Warfarina: la administración conjunta de warfarina (25 mg) y LEVITRA® comprimidos recubiertos 20 mg no demostró ninguna interacción farmacológica (p. ej., tiempo de protrombina y factor de

coagulación II, VII y X), la farmacocinética del vardenafil no se afectó por la administración conjunta de warfarina.

Nifedipino: no se observó interacción farmacodinámica ni farmacocinética relevante cuando se coadministró LEVITRA® comprimidos recubiertos 20 mg y nifedipino (30 o 60 mg). En comparación con el placebo, LEVITRA® comprimidos recubiertos produjo reducciones medias adicionales de la presión arterial de 5,9 mm Hg y de 5,2 mm Hg en las presiones sistólica y diastólica supinas, respectivamente.

Digoxina: se demostró ausencia de interacción farmacocinética, cuando se coadministró comprimidos recubiertos de LEVITRA® 20 mg con digoxina (0,375 mg) en estado de equilibrio, a lo largo de 14 días en días alternos. No hubo evidencia de que la farmacocinética del vardenafil resulte alterada por la administración conjunta de digoxina.

Antiácido, hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio: las dosis únicas de antiácido, hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio, no afectaron la biodisponibilidad (ABC) ni la concentración máxima (C_{máx}) del vardenafil.

Ranitidina: la biodisponibilidad de LEVITRA® comprimidos recubiertos 20 mg no se vio afectada por la coadministración de los antagonistas H₂, ranitidina (150 mg dos veces al día).

Ácido acetilsalicílico: los comprimidos recubiertos de LEVITRA® 10 mg y 20 mg no influyeron en el tiempo de sangrado cuando se tomaron solos o en combinación con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81 mg x 2 comprimidos).

Alcohol: los comprimidos recubiertos de LEVITRA® 20 mg no potenció los efectos hipotensores del alcohol (0,5 g /kg de peso corporal). No se alteró la farmacocinética de vardenafil.

Los datos de investigaciones farmacocinéticas poblacionales de fase III no revelaron efectos significativos del ácido acetilsalicílico, inhibidores de la ECA, betabloqueantes, inhibidores débiles de CYP 3A4, diuréticos e hipoglucemiantes orales (sulfonilureas y metformina) sobre la farmacocinética de vardenafil.

Conducción y uso de máquinas

Los pacientes deberían saber cómo reaccionan a LEVITRA® antes de conducir o utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

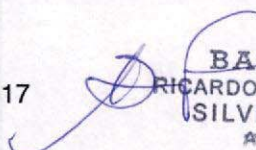
Todos los estudios clínicos (RAM)

La frecuencia de las RA informadas con LEVITRA® se resume en la tabla de abajo. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas fueron presentadas en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Las RA identificadas solamente durante la vigilancia postcomercialización y para los cuales no se pudo estimar una frecuencia se enumeran bajo "No conocidas".

Reacciones farmacológicas adversas reportadas en pacientes en todos los ensayos clínicos del

LEVITRA ODT – CCDS 17


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
IF-2018-45056275-APN-DGA#ANMAT
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

Página 16 de 27

mundo son reportadas o bien como relacionadas con el fármaco en $\geq 0,1\%$ de los pacientes o como raras y consideradas graves en su naturaleza.

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raro
Infecciones e infestaciones				Conjuntivitis
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema y edema alérgicos	Reacción alérgica
Trastornos psiquiátricos			Trastorno del sueño	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos	Parestesia y disestesia Somnolencia	Síncope Amnesia Convulsiones
Trastornos oculares, incluidas pruebas relacionadas			Alteración de la visión Hiperemia ocular Distorsiones visuales de los colores Dolor ocular y molestias oculares Fotofobia	Aumento de la presión intraocular
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos Vértigo	
Trastornos cardiacos, incluidas pruebas relacionadas			Palpitaciones Taquicardia	Angina de pecho Infarto de miocardio Taquiarritmias ventriculares
Trastornos vasculares, incluidas pruebas relacionadas		Vasodilatación		Hipotensión
Trastornos respiratorios,		Congestión nasal	Disnea Congestión	

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raro
torácicos y mediastínicos			sinusal	
Trastornos gastrointestinales, incluidas pruebas relacionadas		Dispepsia	Náusea Dolor gastrointestinal y abdominal Sequedad de boca Diarrea Enfermedad por reflujo gastroesofágico Gastritis Vómitos	
Trastorno del sistema hepatobiliar			Aumento de las transaminasas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Eritema Erupción cutánea	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, incluidas pruebas relacionadas			Dolor de espalda Aumento de la creatinfosfoquinas a (cpk) Aumento del tono muscular y calambres Mialgia	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Aumento de las erecciones	Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el			Sensación de malestar	Dolor torácico

LEVITRA ODT – CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1603 EHD) Munro
VERONICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

Página 18 de 27

IF-2018-45056275-APN-DGA#ANMAT

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raro
lugar de administración				

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han reportado Infarto de Miocardio (IM) asociado en el tiempo con el empleo de vardenafil y la actividad sexual, pero no ha sido posible determinar si el IM está relacionado directamente con el vardenafil, con la actividad sexual, con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente o bien con una combinación de estos factores.

En la fase de postcomercialización, y en raras ocasiones se ha descrito Neuropatía Óptica Isquémica Anterior No Arterítica (NOIANA), una causa de disminución de la visión e incluso pérdida permanente de ésta, en asociación temporal con el uso de inhibidores de la PDE5, incluido LEVITRA®. La mayoría de estos pacientes, pero no todos, presentaban factores de riesgo subyacentes, anatómicos o vasculares, relacionados con el desarrollo de la NOIANA, incluyendo: relación excavación/ papila baja ("disco aglomerado"), una edad superior a 50 años, diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria, hiperlipidemia y tabaquismo. No es posible determinar si estos casos están relacionados directamente con el empleo de inhibidores de la fosfodiesterasa 5, con los factores de riesgo vasculares o las anomalías anatómicas subyacentes del paciente o incluso con una combinación de estos o de otros factores.

Dos estudios observacionales cruzados de casos evaluaron el riesgo de NOIANA después del uso de inhibidores de la PDE5, como una clase. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NOIANA. Sin embargo, no se ha confirmado una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y NOIANA (ver la sección "Precauciones especiales de empleo y advertencias").

En la fase de post comercialización, se han descrito casos aislados de trastornos visuales incluyendo pérdida de visión (temporal o permanente) en asociación temporal con el empleo de inhibidores de la fosfodiesterasa 5, incluido LEVITRA®. No es posible determinar si estos casos están relacionados directamente con el empleo de inhibidores de la fosfodiesterasa 5, con los factores de riesgo vasculares subyacentes del paciente, o con otros factores.

Se ha reportado pérdida de audición o sordera súbita en un número pequeño de casos de estudios clínicos y de farmacovigilancia con el uso de todos los tipos de inhibidores de la fosfodiesterasa 5, incluido LEVITRA®. No es posible determinar si estos eventos reportados están relacionados directamente con el empleo de LEVITRA®, con los factores de riesgo subyacente para hipoacusia, a una combinación de estos factores o a otros factores.

LEVITRA ODT – CCDS 17


BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 SILVIA FABRIZIO
 APODERADA

BAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
 VERÓNICA A. CASARO
 APODERADA
 CODIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

IF-2018-45056275-APN-DGA#ANMAT
 Página 19 de 27

SOBREDOSIS

En estudios de dosis únicas en voluntarios, se evaluó vardenafil a dosis de hasta 120 mg al día. La dosis única de hasta 80 mg de vardenafil y dosis múltiples de hasta 40 mg de vardenafil administrado una vez al día en un periodo de 4 semanas fueron toleradas sin producir efectos adversos graves.

Cuando se administraron 40 mg de vardenafil dos veces al día, se observaron casos de lumbalgia grave. Sin embargo, no se identificó toxicidad muscular o neurológica.

En casos de sobredosis, deben tomarse las medidas habituales de sostén que se consideren necesarias. No cabe esperar que la diálisis renal acelere la depuración, ya que vardenafil se fija fuertemente a las proteínas plasmáticas y no se elimina significativamente a través de la orina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, acudir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

LEVITRA® ODT 10 mg; envase por 1, 2 y por 4 comprimidos orodispersables.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conserve en lugar fresco y seco a temperatura no mayor a 30 °C.

Conserve los comprimidos en el envase original.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

©Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer AG, Leverkusen, Alemania.

Acondicionamiento en burgopak por Brecon Pharmaceuticals, Inglaterra.

Acondicionamiento secundario por Bayer AG, Leverkusen, Alemania.

Importado y distribuido por:

BAYER S.A., Argentina

Ricardo Gutiérrez 3652-(B1605EHD), Munro, Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: No. 50566

Venta Bajo Receta.

Versión CCDS 17

Fecha de revisión:


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERONICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.110

LEVITRA ODT – CCDS 17

IF-2018-45056275-APN-DGA#ANMAT
Página 20 de 27



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-43787745- BAYER - Prospectos - Certificado N50566

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 39 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 16:34:15 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 16:34:19 -0300'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LEVITRA® ODT

Vardenafil 10mg

Comprimidos orodispersables

Vía oral

Venta bajo receta

Industria Alemana

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, ya que aquí encontrará información importante para usted.

Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado solo a usted. No debe darlo a otras personas. Puede perjudicarlas, incluso si los signos de la enfermedad son los mismos que los suyos.

Si experimenta alguno de los efectos adversos o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto encontrará lo siguiente:

1. ¿Qué es LEVITRA® ODT y para qué se utiliza?
2. ¿Qué debe saber antes de tomar LEVITRA® ODT?
3. ¿Cómo tomar LEVITRA® ODT?
4. Posibles efectos adversos
5. ¿Cómo debe conservar LEVITRA® ODT
6. Contenido del envase y otra información

1. ¿Qué es LEVITRA® ODT y para qué se utiliza?

LEVITRA® ODT pertenece a un grupo de medicamentos utilizados para tratar la dificultad para conseguir o mantener una erección (disfunción eréctil).

¿Cómo actúa LEVITRA® ODT?

LEVITRA® ODT solo actuará cuando se encuentre sexualmente estimulado. Reduce la acción del producto químico natural de su organismo que hace que la erección desaparezca.

2. ¿Qué debo saber antes de tomar LEVITRA® ODT?

No tome LEVITRA® ODT si usted:

- Es alérgico (hipersensible) a vardenafil o a cualquiera de los demás componentes de LEVITRA® ODT. Los signos de reacción alérgica pueden incluir erupción cutánea, picazón, hinchazón de la cara o los labios y/o dificultad para respirar.
- está tomando medicamentos que contienen nitratos como trinitrato de glicerilo para la angina o dadores de óxido nítrico como nitrito de amilo. La toma conjunta de estos medicamentos y LEVITRA® ODT puede afectar gravemente a su presión arterial.

LEVITRA ODT – CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

IF-2018-445056275-APN-DGA#ANMAT9
Página 22 de 27

- está tomando ritonavir o indinavir, medicamentos para el VIH.
- está tomando eritromicina, claritromicina u otros antibióticos macrólidos.
- está tomando ketoconazol o itraconazol, medicamentos antifúngicos.
- se le diagnosticó una enfermedad llamada fenilcetonuria.
- está tomando riociguat y se le diagnosticó una enfermedad llamada hipertensión arterial pulmonar.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico o farmacéutico antes de tomar LEVITRA® ODT si usted:

- tiene problemas cardíacos, ya que tener relaciones sexuales puede suponer un riesgo para usted.
- padece latidos irregulares (arritmia cardíaca) o alguna enfermedad del corazón hereditaria que altere su electrocardiograma.
- tiene algún problema físico que afecta a la forma de su pene. Esto incluye las llamadas angulación, enfermedad de Peyronie y fibrosis cavernosa.
- tiene una enfermedad que pueda causar erecciones que no desaparezcan (priapismo). Por ejemplo, anemia falciforme, mieloma múltiple y leucemia.
- está usando otros tratamientos para problemas de erección.
- tiene problemas hepáticos moderados o graves.
- se está sometiendo a diálisis renal.
- tiene baja presión arterial (hipotensión).
- tiene antecedentes recientes de accidente cerebrovascular o ataque cardíaco.
- tiene angina inestable.
- tiene antecedentes familiares de patología ocular degenerativa (como retinitis pigmentosa).
- padece úlceras de estómago (también denominadas úlceras gástricas o pépticas).
- padece algún trastorno hemorrágico (como hemofilia).
- experimenta disminución o pérdida de la visión de forma repentina, no tome LEVITRA® ODT y consulte a su médico inmediatamente.

Niños y adolescentes:

LEVITRA® no se debe usar en niños menores de 18 años.

LEVITRA® no debe utilizarse en mujeres.

Otros medicamentos y LEVITRA® ODT

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos pueden causar problemas, en especial los siguientes:

- Nitratos, medicamentos para la angina o donantes de óxido nítrico, como el nitrito de amilo. El tomar al mismo tiempo estos medicamentos con LEVITRA® ODT podría afectar gravemente su presión arterial. Hable con un médico antes de tomar LEVITRA® ODT.
- Medicamentos para el tratamiento de arritmias, como quinidina, procainamida, amiodarona o sotalol. Hable con un médico antes de tomar LEVITRA®.

- Ritonavir o indinavir, medicamentos para el VIH. Hable con un médico antes de tomar LEVITRA® ODT.
- Ketoconazol o itraconazol, medicamentos antifúngicos. Hable con un médico antes de tomar LEVITRA® ODT.
- Eritromicina, claritromicina u otros antibióticos macrólidos. Hable con un médico antes de tomar LEVITRA® ODT.
- Alfabloqueantes, un tipo de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión arterial y el aumento de tamaño de la próstata (como la hiperplasia benigna de próstata). Hable con un médico antes tomar LEVITRA®.
- Riociguat, un tipo de medicamento usado para tratar la presión arterial alta en las arterias que llevan sangre del corazón a los pulmones. Tomar este medicamento junto con LEVITRA® podría afectar la presión sanguínea gravemente. Hable con un médico antes de tomar LEVITRA®.

LEVITRA® ODT con alimentos y bebidas

- NO TOME LEVITRA® ODT con líquidos - el comprimido se disolverá sobre su lengua (ver la sección 3, ¿CÓMO TOMAR LEVITRA® ODT?).
- Puede tomar LEVITRA® ODT con o sin alimentos, pero preferentemente no después de una comida copiosa.
- No beba jugo de pomelo cuando tome LEVITRA® ODT, ya que puede interferir con el efecto normal del medicamento.
- El alcohol puede empeorar los problemas de erección.

Embarazo, lactancia y fertilidad

LEVITRA® ODT no debe utilizarse en mujeres.

Conducción y uso de maquinaria

En algunas personas, LEVITRA® ODT puede producir mareos o afectar a la visión. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si se siente mareado o tiene problemas de visión después de tomar LEVITRA® ODT.

Información importante sobre algunos de los componentes de LEVITRA® ODT 10 mg:

- **Aspartamo:** una fuente de fenilalanina. Por tanto, aspartamo puede ser perjudicial para las personas con un trastorno llamado fenilcetonuria.
- **Sorbitol:** si usted tiene intolerancia a algunos azúcares, informe a su médico antes de tomar LEVITRA® ODT.

3. ¿Cómo tomar LEVITRA® ODT?

Siga exactamente las instrucciones de administración de LEVITRA® ODT indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

LEVITRA ODT – CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutierrez 3652 B1605EHD) Munc
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-45056275-APN-DGA#ANMAT
Página 24 de 27

LEVITRA® comprimidos orodispersables 10 mg no puede ser reemplazado con LEVITRA® comprimido recubierto 10 mg.

Tome un comprimido de LEVITRA® ODT aproximadamente 25 a 60 minutos antes de la actividad sexual. Con estimulación sexual, usted podrá obtener una erección en cualquier momento desde 25 minutos hasta 4-5 horas después de tomar LEVITRA® ODT.

- No extraer el comprimido orodispersable del blíster hasta el momento de tomarlo.
- Con las manos secas, tire del borde del blíster del porta-blíster y presione suavemente sobre la parte superior para extraer el comprimido en la mano. No fraccione el comprimido.
- Coloque el comprimido orodispersable entero sobre la lengua, en donde se disolverá en segundos, a continuación tráguelo con la saliva. El comprimido orodispersable debe tomarse sin líquidos.
- No tome LEVITRA® ODT con otro tipo de comprimido de LEVITRA®.
- No tome LEVITRA® ODT más de una vez al día.

Si toma más LEVITRA® ODT del que debiera

Tomar demasiados comprimidos de LEVITRA® ODT puede provocar la aparición de más efectos adversos o producir un dolor de espalda intenso. Si ha tomado más LEVITRA® ODT del que debiera, consulte a su médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555

4. Posibles efectos adversos*

*Efectos adversos de todos los estudios clínicos con LEVITRA® comprimido recubierto y LEVITRA® comprimido orodispersable.

Todos los estudios clínicos:

Al igual que todos los medicamentos, LEVITRA® puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

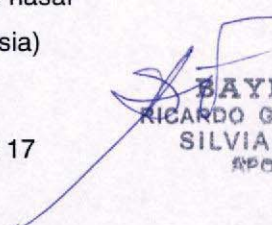
Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 persona de cada 10

- dolor de cabeza

Frecuentes: pueden afectar a hasta 1 persona de cada 10

- mareos
- rubefacción (vasodilatación)
- goteo o congestión nasal
- indigestión (dispepsia)

LEVITRA ODT – CCDS 17


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 B1605EHD) Munc
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL

IF-2018-45056275-APN-DGA#ANMAT
Página 25 de 27

Poco frecuentes: pueden afectar a hasta 1 persona de cada 100

- inflamación de la piel y el tejido mucoso, lo que incluye hinchazón del rostro, los labios o la garganta (angioedema o edema alérgico)
- trastorno del sueño
- hormigueo y sensación desagradable (parestesia y disestesia), somnolencia
- trastornos visuales, enrojecimiento de los ojos u ojos llorosos, (hiperemia ocular) sensibilidad a la luz, distorsión del color, dolor ocular y malestar
- acúfenos, vértigo
- palpitaciones, latido cardíaco rápido (taquicardia)
- dificultad para respirar (disnea), nariz taponada (congestión sinusal)
- náusea, dolor abdominal y gástrico, sequedad de boca, diarrea, reflujo ácido, gastritis, vómitos
- aumento de las enzimas hepáticas (transaminasas)
- enrojecimiento inflamatorio de la piel (eritema), erupción cutánea
- dolor de espalda, aumento de la enzima creatina fosfoquinasa, aumento del tono muscular y calambres, dolor muscular (mialgia)
- aumento de las erecciones
- sensación de malestar

Raros: pueden afectar a hasta 1 persona de cada 1.000

- conjuntivitis
- reacción alérgica
- desmayo (síncope), pérdida de la memoria (amnesia), convulsiones
- aumento de la presión ocular (glaucoma)
- efectos sobre el corazón como angina de pecho, ataque al corazón (infarto de miocardio) taquiarritmias ventriculares
- presión arterial baja
- erecciones prolongadas o dolorosas (priapismo)
- dolor torácico

Desconocida: no se puede estimar la frecuencia en base a los datos disponibles

- pérdida parcial de la visión de forma repentina, temporal o permanente en uno o en ambos ojos.
- disminución o pérdida repentina de la audición.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

5. ¿Cómo debe conservar LEVITRA® ODT?

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conserve en lugar fresco y seco a temperatura no mayor a 30 °C.

LEVITRA ODT – CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

IF-2018-45056275-APN-DGA#ANMAT
Página 26 de 27

Conserve los comprimidos en el envase original.
No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

6. Contenido del envase y otra información

Composición de LEVITRA® ODT

LEVITRA® ODT 10 MG COMPRIMIDOS ORODISPERSABLES

Cada comprimido orodispersable contiene: monoclóhidrato de vardenafil trihidrato 11,852 mg equivalente a 10 mg de vardenafil.

Los excipientes adicionales son: estearato de magnesio, aspartame, pharmaburst B2 y sabor a menta

Contenido del envase

LEVITRA® ODT 10 mg; envase por 1, 2 y por 4 comprimidos orodispersables.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer AG, Leverkusen, Alemania.

Acondicionamiento en burgopak por Brecon Pharmaceuticals, Inglaterra.

Acondicionamiento secundario por Bayer AG, Leverkusen, Alemania.

Importado y distribuido por:

BAYER S.A., Argentina

Ricardo Gutiérrez 3652-(B1605EHD), Munro, Buenos Aires.

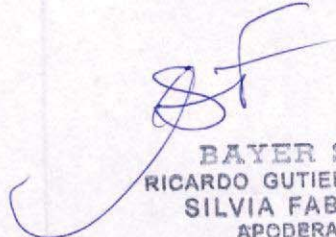
Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.


Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: No. 50566

Venta Bajo Receta.

Versión CCPI 17


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA


BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERONICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-43787745- BAYER - Inf pacientes - Certificado N50566.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 16:35:14 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 16:35:16 -0300'

PROYECTO DE RÓTULO

LEVITRA® ODT

Vardenafil 10mg

Comprimidos orodispersables

Vía oral

Venta bajo receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables

Cada comprimido orodispersable contiene:

Monoclorhidrato de vardenafil trihidrato 11,852 mg equivalente a 10 mg de vardenafil.

Excipientes: estearato de magnesio, aspartame, pharmaburst B2 y sabor a menta.

POSOLOGÍA E INSTRUCCIONES: ver prospecto adjunto

PRESENTACIÓN: envase con 1, 2 y 4 comprimidos orodispersables.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conserve en lugar fresco y seco a temperatura no mayor a 30 °C.

Conserve los comprimidos en el envase original.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Bajo licencia de Bayer AG- Alemania.

Fabricado por Bayer AG, Leverkusen, Alemania.

Acondicionamiento en burgopak por Brecon Pharmaceuticals, Inglaterra.

Acondicionamiento secundario por Bayer AG, Leverkusen, Alemania.

Importado y distribuido por:

BAYER S.A., Argentina

Ricardo Gutiérrez 3652-(B1605EHD), Munro, Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: No. 50566

Lote:

Vencimiento:


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-43787745- BAYER - Rotulos - Certificado N50566.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 16:15:42 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 16:15:43 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO

LEVITRA® ODT

VARDENAFIL 10mg

Comprimidos orodispersables

Vía oral

Industria Alemana

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

LEVITRA® ODT 10 MG COMPRIMIDOS ORODISPERSABLES

Cada comprimido orodispersable contiene:

monoclorhidrato de vardenafil trihidrato 11,852 mg equivalente a 10 mg de vardenafil.

Excipientes: estearato de magnesio 4,5 mg, aspartame 1,8 mg, pharmaburst B2 159,15 mg y sabor a menta 2,7 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Vardenafil potencia la respuesta natural a la estimulación sexual en la disfunción eréctil.

Grupo farmacoterapéutico: producto medicinal usado en la disfunción eréctil.

Código ATC: G04BE09.

INDICACIÓN

LEVITRA® ODT está indicado en el tratamiento de la disfunción eréctil (incapacidad de alcanzar o mantener la erección del pene el tiempo suficiente para una actividad sexual satisfactoria).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

La erección del pene es un proceso hemodinámico basado en la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso y las arteriolas asociadas. Durante la estimulación sexual, se libera óxido nítrico (ON) desde los terminales nerviosos del cuerpo cavernoso, el ON activa la enzima guanilato ciclasa, resultando en un aumento del nivel del monofosfato cíclico de guanosina (GMPC) en el cuerpo cavernoso. Esto desencadena la relajación del músculo liso, permitiendo un aumento del flujo sanguíneo en el pene.

El nivel real de GMPC está regulado, por un lado, por la tasa de síntesis a través de la guanilato ciclasa y, por otro lado, por la tasa de degradación por las fosfodiesterasas (PDE) hidrolizantes del GMPC.

La PDE más importante del cuerpo cavernoso humano es la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5) específica del GMPC.

El vardenafil, al inhibir la PDE5, la enzima responsable de la degradación del GMPC en el cuerpo cavernoso, potencia considerablemente el efecto del ON endógeno, liberado a nivel local en el cuerpo cavernoso tras la estimulación sexual. La inhibición de la PDE5 por el vardenafil ocasiona un aumento de los niveles de GMPC en el cuerpo cavernoso, que origina la relajación del músculo liso y la entrada de sangre en el cuerpo cavernoso.

LEVITRA ODT – CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

IF-2018-45056275-APN DGA/ANMAT
BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Mun
VERONICA A. CASARO
APODERADA
COLEGIO PROFESIONAL N° 13.11

Página 1 de 27

En consecuencia, vardenafil potencia la respuesta natural a la estimulación sexual.

Los ensayos con preparaciones enzimáticas purificadas han revelado que el vardenafil es un inhibidor muy potente y sumamente selectivo de la PDE5, con una CI50 para la PDE5 humana de 0,7 nM.

El efecto inhibitorio del vardenafil sobre la PDE5 es más potente que sobre otras fosfodiesterasas conocidas (> 15 veces más respecto a PDE6, > 130 veces respecto a PDE1, > 300 veces más respecto a PDE11 y > 1.000 veces más respecto a las PDE2, 3, 4, 7, 8, 9 y 10). El vardenafil eleva el GMPc del cuerpo cavernoso humano aislado *in vitro*, produciendo relajación muscular.

El vardenafil ocasiona la erección del pene de conejos conscientes que depende de la síntesis endógena de óxido nítrico y se potencia por las sustancias donadoras de óxido nítrico.

Mecanismo de acción:

En un estudio con Rigiscan, controlado con placebo, para la medición de rigidez, la dosis de 20 mg de vardenafil produjo, en algunos casos, erecciones suficientes para la penetración (rigidez \geq 60% según Rigiscan) ya a los 15 minutos. La respuesta general de estos sujetos al vardenafil alcanzó significación estadística, en comparación con el placebo, a los 25 minutos del después de la administración.

Estudios clínicos:

El vardenafil demostró una mejora clínica y estadísticamente significativa de la función eréctil, en comparación con placebo, en todos los ensayos principales de eficacia, incluyendo las poblaciones especiales.

En todos los ensayos clínicos mundiales se ha administrado vardenafil a más de 17.000 varones con disfunción eréctil (DE), muchos de los que tenían múltiples enfermedades. Más de 2.500 pacientes fueron tratados con vardenafil durante 6 meses o más. De éstos, 900 pacientes han sido tratados durante un año o más.

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con dosis fijas, basado en una Pregunta de Evaluación General (PEG), el vardenafil mejoró las erecciones del 65%, 80% y 85% de los pacientes tratados con 5 mg, 10 mg y 20 mg, respectivamente, a los 6 meses, en comparación con el 28% del placebo.

La eficacia y seguridad de LEVITRA® comprimidos orodispersables 10 mg fueron demostradas en una amplia población en dos estudios que incluyeron a 701 pacientes con DE que fueron tratados por hasta 12 semanas. La distribución de pacientes en los subgrupos predefinidos fue cubriendo pacientes ancianos (51,3%), incluidos pacientes con antecedentes de diabetes mellitus (28,7%), dislipidemia (39,2%) e hipertensión (39,7%).

En los datos combinados de los dos estudios con comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg, el 71,3% de todos los intentos reportados de coito tuvo penetración satisfactoria, comparada con el 43,9% de todos los intentos del grupo placebo. Estos resultados también se reflejaron en los subgrupos, en los pacientes ancianos (el 66,9%), en los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus (el 63,4%), pacientes con antecedentes de dislipidemia (el 66,4%) e hipertensión (el 69,7%) de todos los intentos sexuales reportados de coito tuvieron penetración satisfactoria.

Aproximadamente el 62,7% de todos los intentos sexuales reportados de coito con los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg fueron exitosos en términos de mantenimiento de la

erección para lograr una relación sexual satisfactoria, en comparación con aproximadamente el 26,0% de todos los intentos de coito en los controlados con placebo. En los subgrupos predefinidos, el 56,7% (pacientes ancianos), el 56% (pacientes con antecedentes de diabetes mellitus), el 59% (pacientes con antecedentes de dislipidemia) y el 60% (pacientes con antecedentes de hipertensión) de todos los intentos reportados con los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg fueron exitosos en términos de mantenimiento de la erección para lograr una relación sexual satisfactoria.

Se demostró la eficacia de los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg con independencia de la severidad de la disfunción eréctil inicial, la etiología (orgánica, psicógena y mixta), duración de la DE, etnicidad y edad.

En los datos combinados de los principales ensayos de eficacia, incluidos los estudios con poblaciones especiales, el porcentaje de pacientes que tuvo penetración satisfactoria con la primera dosis de tratamiento fue 37% con el placebo, 68% con 10 mg y 70% con 20 mg de vardenafil. Entre los pacientes que habían tenido una penetración satisfactoria con la primera dosis, en promedio, los tratados con 10 mg y 20 mg de vardenafil respondieron satisfactoriamente en el 86% y el 90% de las tentativas posteriores, respectivamente, durante el período de estudio de 3 meses. Vardenafil fue eficaz en los pacientes, con independencia de la severidad inicial, etiología (orgánica, psicógena y mixta), duración de la DE, etnia y edad, como se determinó en los análisis de subgrupos.

Pacientes con DE secundaria a prostatectomía radical: En pacientes prostatectomizados, LEVITRA® demostró una mejoría clínica y estadísticamente significativa de la función eréctil en un ensayo prospectivo, con dosis fijas, controlado con placebo y doble ciego. La puntuación del dominio de la función eréctil, la tasa de consecución de una erección suficiente para la penetración, la tasa de mantenimiento de una erección suficiente para una relación sexual satisfactoria y la rigidez mejoraron significativamente con las dosis de LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg y 20 mg, en comparación con el placebo, en todos los tiempos medidos. Las tasas mejoradas de la respuesta de la función eréctil, basadas en la PEG, fueron 59% con LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg y 65% con los de 20 mg a los 3 meses, en comparación con el 13% del placebo. Las tasas de respuesta del subgrupo de pacientes sometidos a prostatectomía radical con preservación nerviosa bilateral con preservación nerviosa, basadas en la PEG en los pacientes que habían finalizado 3 meses, fueron 60% con LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg y 71% con los de 20 mg, en comparación con el 12% del placebo.

Pacientes con DE y diabetes mellitus: En pacientes con diabetes mellitus, LEVITRA® demostró una mejoría clínica y estadísticamente significativa de la función eréctil en un ensayo prospectivo, con dosis fijas, controlado con placebo y doble ciego. Se demostraron mejorías significativas en la puntuación del dominio de la función eréctil, la tasa de consecución de una erección suficiente para la penetración, la tasa de mantenimiento de una erección suficiente para una relación sexual satisfactoria y la rigidez con las dosis examinadas de LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg y de 20 mg en comparación con el placebo, en todos los intervalos durante el tratamiento de 3 meses. En esta población, que habitualmente es más refractaria al tratamiento, las tasas de respuesta para la mejora de la erección, basadas en la PEG, fueron 57% con LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg y 72% con los de

20 mg, en comparación con 13% del placebo, en los pacientes que habían terminado 3 meses del estudio.

Los pacientes del grupo de tratamiento activo continuaron con un tratamiento activo enmascarado de LEVITRA® comprimidos recubiertos durante un total de 6 meses. Estos pacientes tuvieron tasas de respuesta del 66% y del 74% con LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg y 20 mg respectivamente.

Pacientes con lesión de la médula espinal: En pacientes con DE secundaria a lesión traumática de la médula espinal se demostró una mejoría, clínica y estadísticamente significativa, de la función eréctil con LEVITRA® comprimidos recubiertos en un ensayo clínico controlado con placebo, a doble ciego y de dosis flexible. Se demostraron mejorías significativas en la puntuación del dominio de la función eréctil, en la capacidad para tener una erección suficiente para lograr una penetración y la capacidad de mantener una erección suficientemente prolongada para una relación sexual satisfactoria y en la rigidez del pene, en comparación con el placebo. El número de pacientes que recobró una puntuación normal en el dominio del IIEF, ≥ 26 , fue del 53% en el grupo de LEVITRA® comprimidos recubiertos, en comparación con el 9% en el grupo placebo. Los índices de respuesta para la capacidad de tener una erección para lograr una penetración y la capacidad de mantener una erección suficientemente prolongada para una relación sexual satisfactoria fueron del 76% y 59% con LEVITRA® comprimidos recubiertos, en comparación con el 41% y 22% con placebo, en los pacientes que completaron 3 meses de tratamiento, los que eran clínica y estadísticamente significativos ($p < 0.001$). En esta población, que habitualmente es más refractaria al tratamiento, las tasas de respuesta para la mejora de la erección, según la PEG, fueron 83% para LEVITRA® comprimidos recubiertos, en comparación con 26% del placebo, en los pacientes que habían terminado 3 meses del estudio.

Prolongación del intervalo QT: En un estudio de farmacovigilancia de 44 voluntarios sanos, dosis únicas de LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg o 50 mg de sildenafil se coadministraron concomitantemente con 400 mg de gatifloxacino, un fármaco con efecto comparable en el QT. LEVITRA® comprimidos recubiertos y sildenafil presentaron un efecto aditivo en el QTc (Fridericia), vardenafil: 4 mseg, sildenafil: 5 mseg, en comparación con cada fármaco solo. Se desconoce el impacto clínico de estos cambios del QT.

Efectos sobre la visión: en un ensayo clínico específico, diseñado para evaluar los efectos posibles de comprimidos recubiertos de LEVITRA® usando una dosis de 40 mg (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) sobre la función visual no se observaron efectos sobre la agudeza visual, los campos visuales, la presión intraocular, la latencia del ERG, los hallazgos fundoscópicos y con la lámpara de hendidura. Se descubrió un subgrupo de pacientes con una alteración leve y transitoria para la discriminación de los colores en la gama del azul/verde y en la gama púrpura 1 hora después del tratamiento. Estos cambios mejoraron a las 6 horas y habían desaparecido a las 24 horas. La mayoría de estos pacientes no presentaba síntomas visuales subjetivos.

En otro estudio clínico controlado con placebo y a doble ciego se administraron al menos 15 dosis de 20 mg de los comprimidos recubiertos de LEVITRA® durante 8 semanas frente al placebo. Se midió la función retiniana por ERG y la prueba de FM-100 2, 6 y 24 horas después de la administración.

LEVITRA ODT – CCDS 17


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
Página 4 de 27
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119

página 150 de 301

LEVITRA® no produjo efectos retinianos clínicamente significativos en varones sanos, en comparación con el placebo.

En otros estudios, el uso diario de los comprimidos recubiertos de LEVITRA® a dosis de 10 mg a 40 mg durante 31 días no estaba asociado con cambios en la agudeza visual, la presión intraocular ni con los hallazgos fundoscópicos o con la lámpara de hendidura.

Efectos sobre la presión arterial y parámetros cardíacos: En los estudios de farmacología clínica controlados con placebo con LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg y 20 mg, los descensos máximos medios de la presión arterial sistólica y diastólica en decúbito supino fueron despreciables, en comparación con el placebo. Sólo hubo un pequeño aumento compensador de los latidos cardíacos por minuto.

En dos estudios clínicos que usaron LEVITRA® comprimidos orodispersables, no se observaron cambios notables en los valores medios a partir de los valores iniciales a la semana 12 (LOCF) en la frecuencia cardíaca y la presión sistólica y diastólica.

Dosis únicas de LEVITRA® de hasta 80 mg por vía oral, 4 veces la dosis diaria máxima recomendada, no produjeron efectos clínicamente relevantes en los ECG de voluntarios sanos.

El efecto de LEVITRA® comprimidos recubiertos en dosis de 10 mg y de 80 mg en el intervalo QT se evaluó en un estudio con dosis únicas, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con principio activo (400 mg de moxifloxacino) y cruzado con 59 varones sanos de 45 a 60 años. Sildenafil, un fármaco del mismo grupo, se administró en dosis terapéuticas casi equipotentes de 50 mg y 400 mg. El intervalo QT se midió 1 hora postadministración, que se aproxima al tiempo promedio de la concentración máxima de vardenafil. Se escogió la dosis de 80 mg de LEVITRA® comprimidos recubiertos, el cuádruple de la dosis máxima recomendada, porque esta dosis produjo concentraciones plasmáticas similares a las observadas tras la coadministración de LEVITRA® comprimidos recubiertos de 5 mg con 600 mg de ritonavir, dos veces al día. De los inhibidores del CYP3A4 estudiados, el ritonavir ocasiona la interacción medicamentosa más significativa con el vardenafil. En la tabla siguiente se resume el efecto en el intervalo QT medio no corregido y el QT medio corregido (QTc) con distintos métodos de corrección, Fridericia y un método de corrección lineal individual, 1 hora después de la administración. No se conoce ningún método de corrección que sea más válido que los otros.

Cambios medios de los intervalos QT y QTc en mseg (IC del 90%) desde el valor inicial con respecto al placebo, 1 hora después de la administración con metodologías diferentes para corregir el efecto de la frecuencia cardíaca.

Fármaco/dosis	Frecuencia cardíaca (lpm)	QT no corregido (mseg)	Corrección de Fridericia del QT (mseg)	Corrección individual del QT (mseg)
Levitra comprimidos recubiertos 10 mg	5 (4, 6)	-2 (-4, 0)	8 (6, 9)	4 (3, 6)

Levitra comprimidos recubiertos 20 mg x 4	6 (5, 7)	-2 (-4, 0)	10 (8, 11)	6 (4, 7)
Moxifloxacino 400 mg	2 (1, 3)	3 (1, 5)	8 (6, 9)	7 (5, 8)
Sildenafil 50 mg	4 (3, 5)	-2 (-4, 0)	6 (5, 8)	4 (2, 5)
Sildenafil 400 mg	5 (4, 6)	-1 (-3, 1)	9 (8, 11)	5 (4, 7)

El moxifloxacino produjo la prolongación esperada de 5-10 mseg, lo que indica que el estudio tenía la sensibilidad necesaria. Dosis terapéuticas y supraterapéuticas de vardenafil y sildenafil produjeron descensos parecidos del intervalo QT no corregido pero aumentos del QTc. Sin embargo, este estudio no se diseñó para hacer comparaciones estadísticas directas entre los fármacos o entre los niveles de dosis. Se desconoce el impacto clínico real de estos cambios.

Tras la administración de LEVITRA® comprimidos orodispersables, no hubo diferencias notables en el tratamiento o el grupo de edad con respecto a los cambios desde el valor inicial en la frecuencia cardiaca, intervalo PR e intervalo QRS. No se observaron indicaciones de prolongación del intervalo QT/QT-c, independientemente de la edad del paciente. No hubo diferencias de grupo de tratamiento congruentes con respecto a los hallazgos de ECG que apunten a problemas de seguridad.

Efectos sobre la motilidad o morfología de los espermatozoides: Las dosis únicas orales de LEVITRA® comprimidos recubiertos 20 mg no produjeron efectos en la motilidad, la morfología de los espermatozoides ni en diversos parámetros indicativos de la función reproductora masculina.

En un estudio controlado con placebo de una dosis diaria de LEVITRA® comprimidos recubiertos 20 mg durante 6 meses, no hubo efectos clínicamente relevantes en la concentración, el número, la motilidad o morfología de los espermatozoides en el hombre. Vardenafil no tuvo efecto en las concentraciones séricas de testosterona, hormona luteinizante u hormona foliculoestimulante.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La mediana del tiempo para alcanzar la Cmáx en los pacientes que reciben LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables en ayunas varió entre 45 y 90 minutos. Después de la administración de 10 mg de LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables a pacientes, el ABC medio de vardenafil aumentó un 21 a 29% mientras que la Cmáx era 8 a 19% menor en comparación con 10 mg de LEVITRA® comprimidos recubiertos. Una comida rica en grasas no tuvo efecto sobre el ABC de vardenafil y tmáx mientras que produjo una reducción media de la Cmáx de vardenafil de 35%. De acuerdo con estos resultados, los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg se pueden tomar antes o después de las comidas. Cuando los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg se toman con agua, el ABC se reduce un 29% y la mediana del tmáx se acorta ~~en 60 minutos~~

LEVITRA ODT – CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERONICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119
Página 6 de 27

IF-2018-45056275-APN-DGA#ANMAT

mientras que la $C_{máx}$ no es afectada. Los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg deben tomarse sin agua.

Los estudios de bioequivalencia han demostrado que los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg no son bioequivalentes a los comprimidos recubiertos de LEVITRA® 10 mg; por tanto, la formulación orodispersable no debe usarse como bioequivalente a otras formulaciones de vardenafil.

Distribución

La media del volumen de distribución en estado de equilibrio (V_{ss}) para vardenafil es 208 L, indicando la distribución dentro de los tejidos.

Vardenafil y su principal metabolito circulante (M1) tienen una alta unión a las proteínas plasmáticas (alrededor del 95% para el fármaco principal o el M1). Esta unión a las proteínas es reversible e independiente de las concentraciones totales del fármaco.

Basado en mediciones de vardenafil en semen de sujetos sanos, 90 minutos después de la administración, no más del 0,00012% de la dosis administrada puede aparecer en el semen de los pacientes.

Metabolismo y biotransformación

El vardenafil es metabolizado predominantemente por enzimas hepáticas vía CYP3A4, con alguna contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C9.

La vida media de eliminación del metabolito M1, el principal metabolito circulante en humanos, es de alrededor de 3 a 5 horas, similar al fármaco principal.

M1 resulta de la desetilación del grupo piperacínico del vardenafil, y está sujeto a un metabolismo adicional.

M1 en la forma de su conjugado ácido glucurónico se encuentra en la circulación sistémica. La concentración plasmática del M1 no glucuronizado es de alrededor del 26% del compuesto principal. El metabolito M1 muestra selectividad por la fosfodiesterasa parecido al del vardenafil y una potencia inhibitoria *in vitro* para la PDE5 de aproximadamente 28% comparada con vardenafil, resultando en una contribución a la eficacia de aproximadamente 7%.

Eliminación/ Excreción

La depuración corporal total de vardenafil es 56 L/h con una vida terminal resultante de aproximadamente 4-5 horas.

Luego de la administración oral, vardenafil es eliminado como metabolitos, predominantemente por heces (aproximadamente 91 - 95% de la dosis oral administrada) y en menor cantidad por orina (aproximadamente 2 - 6% de la dosis oral administrada).

Farmacocinética en poblaciones especiales

- ***Pacientes geriátricos (personas mayores de 65 años)***

El ABC y la $C_{máx}$ de vardenafil en pacientes ancianos (65 años o más), que estaban tomando LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables, aumentó un 31 a 39% y de 16 a 21%, respectivamente, en comparación con los pacientes de 45 años y menos. No se encontró acumulación de vardenafil en el plasma en los pacientes ≤ 45 años o ≥ 65 años después de la administración, una vez al día, de 10 mg de comprimidos orodispersables durante diez días.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERONICA A. CASARO
APODERADA
D.P.C. Nº 119
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 3 119
Página 7 de 27

No se observó ninguna diferencia general de seguridad ni de eficacia entre las personas ancianas y jóvenes de los ensayos clínicos controlados con placebo.

- **Pacientes con insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl entre 50 y 80 mL/min) o moderada (CrCl entre 30 y 50 mL/min), la farmacocinética de vardenafil fue similar a la del grupo control con función renal normal. En voluntarios con insuficiencia renal grave CrCl < 30 mL/min, el ABC medio aumentó en un 21% y la Cmáx media se redujo en 23%, en comparación con voluntarios sin insuficiencia renal. No se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre el aclaramiento de creatinina y la exposición plasmática de vardenafil (ABC y Cmáx).

No se ha investigado la farmacocinética del vardenafil entre pacientes que requieren diálisis.

- **Pacientes con insuficiencia hepática**

El aclaramiento del vardenafil de los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (categorías A y B de Child-Pugh) disminuyó de forma proporcional al grado de insuficiencia hepática.

El ABC y la Cmáx del vardenafil en los pacientes con insuficiencia hepática leve (categoría A de Child-Pugh) se incrementaron 1,2 veces (ABC en un 17% y Cmáx en un 22%) en comparación con los controles sanos.

El ABC del vardenafil aumentó 2,6 veces (160%) y la Cmáx lo hizo 2,3 veces (130%) en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (categoría B de Child-Pugh), en comparación con los controles sanos.

No se ha investigado la farmacocinética del vardenafil entre pacientes con insuficiencia hepática grave (categoría C de Child-Pugh).

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no han revelado riesgo especial para el ser humano en base a los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad en la reproducción.

Toxicidad sistémica:

En los estudios de toxicidad aguda, la DL50 fue 190 mg/kg en la rata. Las investigaciones microscópicas ópticas, microscópicas electrónicas y oftalmológicas no han revelado efectos oculotóxicos. En los estudios de toxicidad crónica, el nivel en el que no se observó efecto (NOEL) fue 3 mg/kg/peso/día en las ratas macho y 3 mg/kg/peso/día en los perros. Las toxicidades observadas en los animales de experimentación revelaron efectos cardiovasculares como el hallazgo toxicológico importante conocido de los inhibidores de la PDE5. Otros hallazgos toxicológicos, no observados en ratones o perros, en el páncreas, las glándulas exocrinas y el tiroides de las ratas podrían esperarse con base en las propiedades farmacológicas de un inhibidor de PDE.

Embriotoxicidad/ Teratogenicidad:

No se observaron efectos adversos relevantes con respecto al desarrollo embrionario en los estudios de reproducción en ratas y conejos después de la administración oral de vardenafil.

Toxicidad de la reproducción:

No se observaron efectos adversos relevantes con respecto a la fertilidad y el desarrollo embrionario

en los estudios de reproducción en ratas y conejos después de la administración oral de vardenafil.

Genotoxicidad y carcinogenicidad:

No se apreció ningún indicio de actividad genotóxica/mutágena de vardenafil con las siguientes pruebas *in vitro*: Ames, HPRT, Cyt. e *in vivo*: MNT.

El vardenafil no fue cancerígeno cuando se administró durante 24 meses en dosis diarias a 225 o 450 veces la dosis humana máxima recomendada de 20 mg, en ratas y ratones, respectivamente, en función de un varón de 60 kg de peso corporal. La exposición en términos del ABC conseguida en ratas y ratones machos fue > 360 veces y > 25 veces, respectivamente, la exposición de los varones tratados con la dosis humana máxima recomendada de 20 mg.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Forma de administración

Vía oral

Los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg deben colocarse en la lengua hasta que se disuelva. Debe tomarse sin líquido.

Debe tomarse inmediatamente después de haberlo sacado del blíster.

LEVITRA® ODT 10 mg pueden tomarse en condiciones de ayuno o después de comer.

Posología

La dosis inicial recomendada es de un comprimido orodispersable de LEVITRA® ODT 10 mg, tomando cuando se necesite, aproximadamente 25 a 60 minutos antes de la actividad sexual.

La dosis máxima diaria recomendada es de un comprimido orodispersable de LEVITRA® ODT 10 mg.

La frecuencia posológica recomendada máxima es una vez al día.

En estudios clínicos se ha demostrado que LEVITRA® ODT resulta eficaz incluso si se toma 4 o 5 horas antes de la actividad sexual.

Se requiere estimulación sexual para una respuesta natural al tratamiento (ver "*Propiedades farmacodinámicas*").

Información adicional sobre poblaciones especiales

- o Pacientes geriátricos

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes geriátricos.

- o Niños y adolescentes

LEVITRA® ODT no está indicado para el uso en niños.

- o Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, B de Child-Pugh o C de Child-Pugh no deben usar LEVITRA® ODT 10 mg.

- o Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl entre 50 y 80 mL/min), moderada (CrCl entre 30 y 50 mL/min), o grave (CrCl < 30 mL/min), no requieren ningún ajuste en la dosis.

La farmacocinética de vardenafil no se ha estudiado en pacientes que requieren diálisis (ver "Propiedades farmacocinéticas").

o Pacientes con uso concomitante de inhibidores potentes del CYP 3A4

LEVITRA® ODT 10 mg está contraindicado en pacientes que reciben inhibidores moderados o potentes del CYP 3A4.

o Pacientes con uso concomitante de alfabloqueantes

Acorde a los efectos vasodilatadores de los alfabloqueantes y vardenafil, el uso concomitante de LEVITRA® ODT y alfabloqueantes puede ocasionar hipotensión sintomática en algunos pacientes. El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento se iniciará con la dosis más baja recomendada, con LEVITRA® comprimidos recubiertos. Los pacientes tratados con alfabloqueantes no deben usar LEVITRA® ODT comprimidos orodispersables 10 mg como dosis inicial.

LEVITRA® ODT puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con otros alfabloqueantes deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriba LEVITRA® ODT concomitantemente (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

En estos pacientes que ya están tomando una dosis óptima de vardenafil, el tratamiento alfabloqueante se iniciará con la dosis más baja. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede verse asociado a un descenso adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE5), incluyendo vardenafil.

CONTRAINDICACIONES

LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Acorde con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico/GMPc, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. LEVITRA® ODT está contraindicado en pacientes que reciben un tratamiento concomitante con nitratos o donantes de óxido nítrico (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

El uso concomitante de Levitra® con riociguat, un estimulador del guanilato ciclasa soluble (sGC) está contraindicado.

LEVITRA® ODT 10 mg están contraindicados en pacientes que reciben inhibidores moderados o muy potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir o indinavir. Embarazo y lactancia: no está indicado en mujeres, recién nacidos y niños.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO Y ADVERTENCIAS

Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico debe examinar el estado cardiovascular del paciente, ya que hay un determinado grado de riesgo cardíaco asociado a la

actividad sexual. El vardenafil posee propiedades vasodilatadoras que podrían generar reducciones leves y transitorias de la presión arterial. Los pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, p. ej., estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, pueden resultar sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la fosfodiesterasa de Tipo 5.

En general, no deberían utilizarse fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil para los varones en los que su estado cardiovascular subyacente haga desaconsejable la actividad sexual.

En un estudio sobre el efecto de LEVITRA® ODT sobre el intervalo QT, realizado en 59 varones voluntarios sanos, las dosis terapéuticas y supraterapéuticas de LEVITRA® 10 mg y 80 mg, respectivamente, produjeron aumentos del intervalo QTc (ver "*Propiedades farmacológicas*").

En un estudio de farmacovigilancia, donde se evaluó el efecto de la combinación de vardenafil con otro fármaco de efecto comparable sobre el intervalo QT, demostró un efecto aditivo sobre el intervalo QT, al compararlo con cada fármaco por separado (ver "*Propiedades farmacológicas*").

Estas observaciones deberían tomarse en consideración en las decisiones clínicas cuando se prescriba LEVITRA® ODT a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT o a pacientes que tomen medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Los pacientes tratados con antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, procainamida) o clase III (p. ej., amiodarona, sotalol) o aquellos con una prolongación congénita del intervalo QT deben evitar el uso de LEVITRA® ODT.

En general, los fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil deben utilizarse con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (como angulación, fibrosis cavernosa y enfermedad de Peyronie) o en pacientes con patologías que puedan predisponer al priapismo (como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia).

No se han estudiado la seguridad y eficacia de LEVITRA® ODT en combinación con otros tratamientos de la disfunción eréctil. Por ello, no se recomienda el uso de este tipo de combinaciones.

No se ha estudiado la seguridad de LEVITRA® ODT en los siguientes subgrupos de pacientes, por lo que no se recomienda su uso en: insuficiencia hepática severa, nefropatía terminal que requiera diálisis, hipotensión (presión arterial sistólica en reposo <90 mm Hg), historia reciente de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio (en los últimos 6 meses), angina inestable y trastornos hereditarios de degeneración retiniana conocidos, como la retinitis pigmentaria.

La seguridad de LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables no ha sido estudiada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, B de Child-Pugh o C de Child-Pugh, por lo tanto, el uso de LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables no está recomendado en estos pacientes.

Se han descrito casos de pérdida transitoria de la visión y Neuropatía Óptica Isquémica Anterior No Arterítica (NOIANA) en relación con la toma de inhibidores de la PDE5, incluido LEVITRA® ODT.

Un estudio observacional cruzado de casos evaluó el riesgo de NOIANA cuando el uso de inhibidores de la PDE5, como una clase, ocurrió inmediatamente antes de la aparición de NOIANA (dentro de 5 vidas medias), en comparación con el uso de inhibidores de la PDE5 en un periodo de tiempo previo. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NOIANA, con una estimación de

riesgo de 2.15 (IC del 95% 1.06, 4.34). Un estudio similar reportó un resultado consistente, con una estimación de riesgo de 2.27 (IC del 95% 0.99, 5.20).

Ni en los escasos informes de Farmacovigilancia, ni la asociación del uso de inhibidores de la PDE5 con NOIANA en los estudios observacionales, confirman una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y NOIANA (ver también "*Reacciones adversas*" – "*Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*").

Debe aconsejarse al paciente para que suspenda la toma de LEVITRA® ODT y consulte de inmediato a un médico en caso de pérdida repentina de la visión (ver "*Reacciones adversas*").

El uso concomitante de LEVITRA® ODT y alfabloqueantes puede generar una hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver "*Reacciones adversas*"). Los pacientes tratados con alfabloqueantes no deben usar LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersales para iniciar el tratamiento. El tratamiento concomitante sólo debería iniciarse si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante (ver "*Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*"). En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento se iniciará con la dosis más baja recomendada con LEVITRA® comprimidos recubiertos.

El LEVITRA® ODT se puede administrar en cualquier momento junto a la alfuzosina o tamsulosina. Si se administran otros alfabloqueantes, se planteará el establecer un intervalo de tiempo para la administración concomitante de vardenafil (ver "*Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*"). En estos pacientes que ya están tomando una dosis óptima de vardenafil, el tratamiento con alfabloqueante se iniciará con la dosis más baja recomendada. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede verse asociado a un descenso adicional de la presión arterial entre los pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluyendo vardenafil.

LEVITRA® ODT no se ha administrado a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa significativa. Por ello, LEVITRA® ODT sólo debe administrarse a estos pacientes después de haber efectuado una cuidadosa evaluación de riesgo/beneficio.

El vardenafil no tiene influencia en el tiempo de sangrado, ya sea administrado solo o en combinación con el ácido acetilsalicílico.


Diversos estudios *in vitro* llevados a cabo con plaquetas humanas indican que el vardenafil solo no inhibió la agregación plaquetaria inducida por diferentes agonistas plaquetarios. En concentraciones supratrapéuticas de vardenafil se observó un pequeño aumento dependiente de la dosis del efecto antiagregante del nitroprusiato de sodio, un donante de óxido nítrico.

La combinación de heparina y vardenafil no tuvo efecto alguno sobre el tiempo de hemorragia de las ratas, aunque no se ha estudiado esta interacción en seres humanos.

Aspartame: LEVITRA® ODT 10 mg contiene 1,8 mg de aspartame, una fuente de fenilalanina que puede ser nociva para las personas con fenilcetonuria.

Sorbitol: LEVITRA® ODT 10 mg contienen 7,96 mg de sorbitol contenido en el pharmaburst B2. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar LEVITRA® ODT 10 mg.

LEVITRA ODT – CCDS 17


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA


BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERONICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

Página 12 de 27
IF-2018-45056275-APN-DGA#ANMAT

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Inhibidores del CYP: vardenafil se metaboliza principalmente a través de las enzimas hepáticas vía citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con una cierta contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C. Por ello, los inhibidores de estas enzimas pueden reducir la depuración de vardenafil.

Cimetidina: (400 mg dos veces al día), un inhibidor no específico del citocromo P450 no tuvo efecto en la biodisponibilidad de vardenafil (ABC) ni en su concentración máxima (C_{máx}), al ser administrado de forma concomitante con LEVITRA® comprimidos recubiertos 20 mg a voluntarios sanos.

Eritromicina: (500 mg tres veces al día), un inhibidor de CYP3A4, provocó un aumento equivalente a 4 veces (300%) del ABC de vardenafil y de 3 veces (200%) de aumento en la C_{máx}, al ser administrada conjuntamente con LEVITRA® comprimidos recubiertos 5 mg a voluntarios sanos.

Ketoconazol: (200 mg), que es un potente inhibidor de CYP3A4, provocó un aumento de 10 veces (900%) del ABC de vardenafil y un incremento de 4 veces (300%) de aumento en la C_{máx}, al ser administrado conjuntamente con LEVITRA® comprimidos recubiertos 5 mg a voluntarios sanos.

Indinavir: 800 mg tres veces al día, un inhibidor de la proteasa VIH causó un incremento de 16 veces (1.500%) del ABC de vardenafil y un incremento de 7 veces (600%) de la C_{máx} cuando se coadministró con LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg. A las 24 horas de la coadministración, los niveles plasmáticos de vardenafil fueron aproximadamente 4% del nivel plasmático máximo de vardenafil (C_{máx}).

Ritonavir: (600 mg dos veces al día), un inhibidor de la proteasa del VIH e inhibidor muy potente del CYP3A4, que también inhibe al CYP2C9, aumentó 13 veces la C_{máx} del vardenafil y 49 veces el ABC₀₋₂₄ del vardenafil al ser administrado conjuntamente con LEVITRA® comprimidos recubiertos 5 mg. El ritonavir prolongó, significativamente, la vida media de vardenafil a 25,7 horas.

Cabe esperar que el uso concomitante de inhibidores moderados o potentes de CYP3A4, como eritromicina, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir o ritonavir, produzca un aumento marcado en los niveles plasmáticos de vardenafil.


El uso de LEVITRA® ODT en combinación con eritromicina, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir o ritonavir está contraindicado.


Nitratos, donantes de óxido nítrico: en un estudio efectuado en 18 sujetos varones sanos, no se observó ninguna potenciación del efecto hipotensor de 0,4 mg de nitroglicerina sublingual, cuando se administraron LEVITRA® 10 mg comprimidos recubiertos a intervalos variables de tiempo (24 a 1 hora) antes de la administración de nitroglicerina.

El efecto reductor de la presión arterial de los nitratos sublinguales (0,4 mg) tomados 1 y 4 horas después de la administración del vardenafil, fue potenciado por una dosis de 20 mg de LEVITRA® comprimidos recubiertos en sujetos sanos de mediana edad. Estos efectos no se observaron cuando la dosis de 20 mg de vardenafil se administró 24 horas antes de la nitroglicerina.

Nicorandil: es un híbrido de los activadores del canal de potasio y nitrato. Debido al componente nitrato, tiene el potencial de interactuar en forma grave con vardenafil.

LEVITRA ODT – CCDS-17


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA


BAYER S.A.
Ricardo Gutierrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERONICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-45056273-AR-DA#ANMAT
Página 13 de 27

No obstante, no se dispone de información sobre posibles efectos hipotensores de vardenafil, administrado a pacientes en combinación con nitratos. Por ello, el uso concomitante está contraindicado (ver "*Contraindicaciones*").

Riociguat: Los modelos animales mostraron un efecto acumulativo de disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinó sildenafil o vardenafil con riociguat. El aumento de la dosis de sildenafil o vardenafil generó una disminución mayor a la proporcional de la presión arterial sistémica en algunos casos.

En un estudio exploratorio, la administración de dosis únicas de riociguat a pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) que recibían sildenafil generó efectos hemodinámicos acumulativos. Se observó un índice mayor de interrupción, principalmente debido a la hipotensión, en pacientes con HAP que se trataron con una combinación de sildenafil y riociguat, en comparación con los pacientes que se trataron solo con sildenafil.

El uso concomitante de Levitra® con riociguat, un estimulador del sGC, está contraindicado.

Alfabloqueantes: dado que la monoterapia con alfabloqueantes puede ocasionar un descenso notable de la presión arterial, especialmente hipotensión ortostática y síncope, se han llevado a cabo estudios de interacción con LEVITRA® comprimidos recubiertos.

Se reportó hipotensión, en algunos casos sintomática, en un número significativo de sujetos después de la coadministración de LEVITRA® comprimidos recubiertos a voluntarios sanos normotensos ajustados en forma forzada, a lo largo de un periodo de 14 días o menos, a dosis altas de los alfabloqueantes tamsulosina o terazosina.

Cuando se administraron comprimidos recubiertos de LEVITRA® en dosis de 5, 10 o 20 mg, en el marco de un tratamiento estable con tamsulosina, no hubo ningún descenso adicional máximo medio, clínicamente significativo, de la presión arterial.

Cuando se administraron simultáneamente dosis de 5 mg de LEVITRA® comprimidos recubiertos más 0,4 mg de tamsulosina, 2 de 21 pacientes presentaron una presión arterial sistólica en bipedestación menor de 85 mm Hg. Cuando se administró la dosis de 5 mg de LEVITRA® comprimidos recubiertos, 6 horas después de la administración de tamsulosina, 2 de 21 pacientes experimentaron una presión arterial sistólica en bipedestación menor de 85 mm Hg.

Entre sujetos tratados con terazosina, se observó más frecuentemente hipotensión (presión arterial sistólica en bipedestación inferior a 85 mm Hg) cuando se administraron vardenafil y terazosina para lograr una C_{máx} simultáneamente que cuando las dosis fueron administradas a C_{máx} separadas por 6 horas.

Como los estudios fueron realizados con voluntarios sanos, tras el ajuste forzado del alfabloqueante a dosis altas, estos estudios pueden tener una relevancia clínica limitada.

Se han realizado tres estudios de interacción con LEVITRA® comprimidos recubiertos en pacientes con Hiperplasia Benigna de la Próstata (HBP) sobre el tratamiento alfabloqueante estable con alfuzosina, tamsulosina o terazosina.

Se administró LEVITRA® comprimidos recubiertos 5 mg o 10 mg, cuatro horas después de administrar alfuzosina. Se eligió el intervalo de dosificación de cuatro horas para lograr el mayor potencial de

LEVITRA ODT – CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
PÁGINA 14 DE 27
MATERIA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

IF-2018-45056275-APN-DGA#ANMAT

100

interacción. No se observó una reducción adicional máxima media clínicamente relevante en la presión arterial en el intervalo de 10 horas tras la dosificación con vardenafil 4 horas después de alfuzosina. Dos pacientes, uno al que se administró comprimidos recubiertos de LEVITRA® 5 mg, y el otro con LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg, sufrieron reducciones con respecto al valor inicial en la presión arterial sistólica en bipedestación > 30 mm Hg.

No se observaron casos de presión arterial sistólica en bipedestación por debajo de 85 mm Hg durante este estudio.

Cuatro pacientes, uno de los cuales recibió placebo, dos que recibieron LEVITRA® comprimidos recubiertos 5 mg y uno que recibió LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg, informaron mareos. En función de estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de alfuzosina y LEVITRA®.

En un estudio posterior en pacientes con HBP, cuando se administraron simultáneamente LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 y 20 mg con 0,4 mg o 0,8 mg de tamsulosina, no se observaron casos de presión arterial sistólica en bipedestación < 85 mm Hg. En función de estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de tamsulosina y LEVITRA®.

Cuando se administraron simultáneamente LEVITRA® comprimidos recubiertos 5 mg con 5 mg o 10 mg de terazosina, 1 de 21 pacientes sufrió hipotensión postural sintomática. No se observó hipotensión cuando se administró vardenafil 6 horas después de administrada la terazosina. Esto se debe considerar cuando se decide sobre el tiempo de separación de la administración entre Levitra y terazosina. No hubo casos de síncope en este estudio ni en los anteriores con alfuzosina o terazosina.

El tratamiento concomitante sólo debe iniciarse si el paciente se mantiene estable con un tratamiento con alfabloqueantes. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento con LEVITRA® se empezará con la dosis más baja recomendada. Los pacientes tratados con alfabloqueantes no deben usar LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables para iniciar el tratamiento. LEVITRA® puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriba LEVITRA® concomitantemente (ver "*Precauciones especiales de empleo y advertencias*").

En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de LEVITRA®, debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante a la dosis mínima. El aumento gradual en la dosis de alfabloqueante puede asociarse con mayor reducción de la presión arterial en pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluido vardenafil.

OTROS

Glibenclámda: cuando se coadministró LEVITRA® comprimidos recubiertos 20 mg con glibenclámda (Glyburide 3,5 mg), la biodisponibilidad relativa de glibenclámda no se afectó. No hubo evidencia de que se hubiera alterado la farmacocinética de vardenafil por la administración simultánea de glibenclámda.

Warfarina: la administración conjunta de warfarina (25 mg) y LEVITRA® comprimidos recubiertos 20 mg no demostró ninguna interacción farmacológica (p. ej., tiempo de protrombina y factor de

coagulación II, VII y X), la farmacocinética del vardenafil no se afectó por la administración conjunta de warfarina.

Nifedipino: no se observó interacción farmacodinámica ni farmacocinética relevante cuando se coadministró LEVITRA® comprimidos recubiertos 20 mg y nifedipino (30 o 60 mg). En comparación con el placebo, LEVITRA® comprimidos recubiertos produjo reducciones medias adicionales de la presión arterial de 5,9 mm Hg y de 5,2 mm Hg en las presiones sistólica y diastólica supinas, respectivamente.

Digoxina: se demostró ausencia de interacción farmacocinética, cuando se coadministró comprimidos recubiertos de LEVITRA® 20 mg con digoxina (0,375 mg) en estado de equilibrio, a lo largo de 14 días en días alternos. No hubo evidencia de que la farmacocinética del vardenafil resulte alterada por la administración conjunta de digoxina.

Antiácido, hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio: las dosis únicas de antiácido, hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio, no afectaron la biodisponibilidad (ABC) ni la concentración máxima (C_{máx}) del vardenafil.

Ranitidina: la biodisponibilidad de LEVITRA® comprimidos recubiertos 20 mg no se vio afectada por la coadministración de los antagonistas H₂, ranitidina (150 mg dos veces al día).

Ácido acetilsalicílico: los comprimidos recubiertos de LEVITRA® 10 mg y 20 mg no influyeron en el tiempo de sangrado cuando se tomaron solos o en combinación con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81 mg x 2 comprimidos).

Alcohol: los comprimidos recubiertos de LEVITRA® 20 mg no potenció los efectos hipotensores del alcohol (0,5 g /kg de peso corporal). No se alteró la farmacocinética de vardenafil.

Los datos de investigaciones farmacocinéticas poblacionales de fase III no revelaron efectos significativos del ácido acetilsalicílico, inhibidores de la ECA, betabloqueantes, inhibidores débiles de CYP 3A4, diuréticos e hipoglucemiantes orales (sulfonilureas y metformina) sobre la farmacocinética de vardenafil.

Conducción y uso de máquinas

Los pacientes deberían saber cómo reaccionan a LEVITRA® antes de conducir o utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

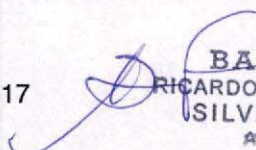
Todos los estudios clínicos (RAM)

La frecuencia de las RA informadas con LEVITRA® se resume en la tabla de abajo. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas fueron presentadas en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Las RA identificadas solamente durante la vigilancia postcomercialización y para los cuales no se pudo estimar una frecuencia se enumeran bajo "No conocidas".

Reacciones farmacológicas adversas reportadas en pacientes en todos los ensayos clínicos del

LEVITRA ODT – CCDS 17


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
IF-2018-45056275-APN-DGA#ANMAT
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

Página 16 de 27

mundo son reportadas o bien como relacionadas con el fármaco en $\geq 0,1\%$ de los pacientes o como raras y consideradas graves en su naturaleza.

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raro
Infecciones e infestaciones				Conjuntivitis
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema y edema alérgicos	Reacción alérgica
Trastornos psiquiátricos			Trastorno del sueño	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos	Parestesia y disestesia Somnolencia	Síncope Amnesia Convulsiones
Trastornos oculares, incluidas pruebas relacionadas			Alteración de la visión Hiperemia ocular Distorsiones visuales de los colores Dolor ocular y molestias oculares Fotofobia	Aumento de la presión intraocular
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos Vértigo	
Trastornos cardiacos, incluidas pruebas relacionadas			Palpitaciones Taquicardia	Angina de pecho Infarto de miocardio Taquiarritmias ventriculares
Trastornos vasculares, incluidas pruebas relacionadas		Vasodilatación		Hipotensión
Trastornos respiratorios,		Congestión nasal	Disnea Congestión	

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raro
torácicos y mediastínicos			sinusal	
Trastornos gastrointestinales, incluidas pruebas relacionadas		Dispepsia	Náusea Dolor gastrointestinal y abdominal Sequedad de boca Diarrea Enfermedad por reflujo gastroesofágico Gastritis Vómitos	
Trastorno del sistema hepatobiliar			Aumento de las transaminasas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Eritema Erupción cutánea	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, incluidas pruebas relacionadas			Dolor de espalda Aumento de la creatinfosfoquinas a (cpk) Aumento del tono muscular y calambres Mialgia	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Aumento de las erecciones	Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el			Sensación de malestar	Dolor torácico

LEVITRA ODT – CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1603 EHD) Munro
VERONICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

Página 18 de 27

IF-2018-45056275-APN-DGA#ANMAT

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raro
lugar de administración				

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han reportado Infarto de Miocardio (IM) asociado en el tiempo con el empleo de vardenafil y la actividad sexual, pero no ha sido posible determinar si el IM está relacionado directamente con el vardenafil, con la actividad sexual, con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente o bien con una combinación de estos factores.

En la fase de postcomercialización, y en raras ocasiones se ha descrito Neuropatía Óptica Isquémica Anterior No Arterítica (NOIANA), una causa de disminución de la visión e incluso pérdida permanente de ésta, en asociación temporal con el uso de inhibidores de la PDE5, incluido LEVITRA®. La mayoría de estos pacientes, pero no todos, presentaban factores de riesgo subyacentes, anatómicos o vasculares, relacionados con el desarrollo de la NOIANA, incluyendo: relación excavación/ papila baja ("disco aglomerado"), una edad superior a 50 años, diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria, hiperlipidemia y tabaquismo. No es posible determinar si estos casos están relacionados directamente con el empleo de inhibidores de la fosfodiesterasa 5, con los factores de riesgo vasculares o las anomalías anatómicas subyacentes del paciente o incluso con una combinación de estos o de otros factores.

Dos estudios observacionales cruzados de casos evaluaron el riesgo de NOIANA después del uso de inhibidores de la PDE5, como una clase. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NOIANA. Sin embargo, no se ha confirmado una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y NOIANA (ver la sección "Precauciones especiales de empleo y advertencias").

En la fase de post comercialización, se han descrito casos aislados de trastornos visuales incluyendo pérdida de visión (temporal o permanente) en asociación temporal con el empleo de inhibidores de la fosfodiesterasa 5, incluido LEVITRA®. No es posible determinar si estos casos están relacionados directamente con el empleo de inhibidores de la fosfodiesterasa 5, con los factores de riesgo vasculares subyacentes del paciente, o con otros factores.

Se ha reportado pérdida de audición o sordera súbita en un número pequeño de casos de estudios clínicos y de farmacovigilancia con el uso de todos los tipos de inhibidores de la fosfodiesterasa 5, incluido LEVITRA®. No es posible determinar si estos eventos reportados están relacionados directamente con el empleo de LEVITRA®, con los factores de riesgo subyacente para hipoacusia, a una combinación de estos factores o a otros factores.

LEVITRA ODT – CCDS 17


BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 SILVIA FABRIZIO
 APODERADA

BAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
 VERÓNICA A. CASARO
 APODERADA
 CODIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

IF-2018-45056275-APN-DGA#ANMAT
 Página 19 de 27

SOBREDOSIS

En estudios de dosis únicas en voluntarios, se evaluó vardenafil a dosis de hasta 120 mg al día. La dosis única de hasta 80 mg de vardenafil y dosis múltiples de hasta 40 mg de vardenafil administrado una vez al día en un periodo de 4 semanas fueron toleradas sin producir efectos adversos graves.

Cuando se administraron 40 mg de vardenafil dos veces al día, se observaron casos de lumbalgia grave. Sin embargo, no se identificó toxicidad muscular o neurológica.

En casos de sobredosis, deben tomarse las medidas habituales de sostén que se consideren necesarias. No cabe esperar que la diálisis renal acelere la depuración, ya que vardenafil se fija fuertemente a las proteínas plasmáticas y no se elimina significativamente a través de la orina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, acudir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

LEVITRA® ODT 10 mg; envase por 1, 2 y por 4 comprimidos orodispersables.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conserve en lugar fresco y seco a temperatura no mayor a 30 °C.

Conserve los comprimidos en el envase original.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

©Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer AG, Leverkusen, Alemania.

Acondicionamiento en burgopak por Brecon Pharmaceuticals, Inglaterra.

Acondicionamiento secundario por Bayer AG, Leverkusen, Alemania.

Importado y distribuido por:

BAYER S.A., Argentina

Ricardo Gutiérrez 3652-(B1605EHD), Munro, Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: No. 50566

Venta Bajo Receta.

Versión CCDS 17

Fecha de revisión:


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERONICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.110

LEVITRA ODT – CCDS 17

IF-2018-45056275-APN-DGA#ANMAT
Página 20 de 27



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-43787745- BAYER - Prospectos - Certificado N50566

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 39 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 16:34:15 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 16:34:19 -03'00'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LEVITRA® ODT

Vardenafil 10mg

Comprimidos orodispersables

Vía oral

Venta bajo receta

Industria Alemana

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, ya que aquí encontrará información importante para usted.

Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado solo a usted. No debe darlo a otras personas. Puede perjudicarlas, incluso si los signos de la enfermedad son los mismos que los suyos.

Si experimenta alguno de los efectos adversos o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto encontrará lo siguiente:

1. ¿Qué es LEVITRA® ODT y para qué se utiliza?
2. ¿Qué debe saber antes de tomar LEVITRA® ODT?
3. ¿Cómo tomar LEVITRA® ODT?
4. Posibles efectos adversos
5. ¿Cómo debe conservar LEVITRA® ODT
6. Contenido del envase y otra información

1. ¿Qué es LEVITRA® ODT y para qué se utiliza?

LEVITRA® ODT pertenece a un grupo de medicamentos utilizados para tratar la dificultad para conseguir o mantener una erección (disfunción eréctil).

¿Cómo actúa LEVITRA® ODT?

LEVITRA® ODT solo actuará cuando se encuentre sexualmente estimulado. Reduce la acción del producto químico natural de su organismo que hace que la erección desaparezca.

2. ¿Qué debo saber antes de tomar LEVITRA® ODT?

No tome LEVITRA® ODT si usted:

- Es alérgico (hipersensible) a vardenafil o a cualquiera de los demás componentes de LEVITRA® ODT. Los signos de reacción alérgica pueden incluir erupción cutánea, picazón, hinchazón de la cara o los labios y/o dificultad para respirar.
- está tomando medicamentos que contienen nitratos como trinitrato de glicerilo para la angina o dadores de óxido nítrico como nitrito de amilo. La toma conjunta de estos medicamentos y LEVITRA® ODT puede afectar gravemente a su presión arterial.

LEVITRA ODT – CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

IF-2018-445056275-APN-DGA#ANMAT9
Página 22 de 27

página 186 de 301

- está tomando ritonavir o indinavir, medicamentos para el VIH.
- está tomando eritromicina, claritromicina u otros antibióticos macrólidos.
- está tomando ketoconazol o itraconazol, medicamentos antifúngicos.
- se le diagnosticó una enfermedad llamada fenilcetonuria.
- está tomando riociguat y se le diagnosticó una enfermedad llamada hipertensión arterial pulmonar.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico o farmacéutico antes de tomar LEVITRA® ODT si usted:

- tiene problemas cardíacos, ya que tener relaciones sexuales puede suponer un riesgo para usted.
- padece latidos irregulares (arritmia cardíaca) o alguna enfermedad del corazón hereditaria que altere su electrocardiograma.
- tiene algún problema físico que afecta a la forma de su pene. Esto incluye las llamadas angulación, enfermedad de Peyronie y fibrosis cavernosa.
- tiene una enfermedad que pueda causar erecciones que no desaparezcan (priapismo). Por ejemplo, anemia falciforme, mieloma múltiple y leucemia.
- está usando otros tratamientos para problemas de erección.
- tiene problemas hepáticos moderados o graves.
- se está sometiendo a diálisis renal.
- tiene baja presión arterial (hipotensión).
- tiene antecedentes recientes de accidente cerebrovascular o ataque cardíaco.
- tiene angina inestable.
- tiene antecedentes familiares de patología ocular degenerativa (como retinitis pigmentosa).
- padece úlceras de estómago (también denominadas úlceras gástricas o pépticas).
- padece algún trastorno hemorrágico (como hemofilia).
- experimenta disminución o pérdida de la visión de forma repentina, no tome LEVITRA® ODT y consulte a su médico inmediatamente.

Niños y adolescentes:

LEVITRA® no se debe usar en niños menores de 18 años.

LEVITRA® no debe utilizarse en mujeres.

Otros medicamentos y LEVITRA® ODT

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos pueden causar problemas, en especial los siguientes:

- Nitratos, medicamentos para la angina o donantes de óxido nítrico, como el nitrito de amilo. El tomar al mismo tiempo estos medicamentos con LEVITRA® ODT podría afectar gravemente su presión arterial. Hable con un médico antes de tomar LEVITRA® ODT.
- Medicamentos para el tratamiento de arritmias, como quinidina, procainamida, amiodarona o sotalol. Hable con un médico antes de tomar LEVITRA®.

- Ritonavir o indinavir, medicamentos para el VIH. Hable con un médico antes de tomar LEVITRA® ODT.
- Ketoconazol o itraconazol, medicamentos antifúngicos. Hable con un médico antes de tomar LEVITRA® ODT.
- Eritromicina, claritromicina u otros antibióticos macrólidos. Hable con un médico antes de tomar LEVITRA® ODT.
- Alfabloqueantes, un tipo de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión arterial y el aumento de tamaño de la próstata (como la hiperplasia benigna de próstata). Hable con un médico antes tomar LEVITRA®.
- Riociguat, un tipo de medicamento usado para tratar la presión arterial alta en las arterias que llevan sangre del corazón a los pulmones. Tomar este medicamento junto con LEVITRA® podría afectar la presión sanguínea gravemente. Hable con un médico antes de tomar LEVITRA®.

LEVITRA® ODT con alimentos y bebidas

- NO TOME LEVITRA® ODT con líquidos - el comprimido se disolverá sobre su lengua (ver la sección 3, ¿CÓMO TOMAR LEVITRA® ODT?).
- Puede tomar LEVITRA® ODT con o sin alimentos, pero preferentemente no después de una comida copiosa.
- No beba jugo de pomelo cuando tome LEVITRA® ODT, ya que puede interferir con el efecto normal del medicamento.
- El alcohol puede empeorar los problemas de erección.

Embarazo, lactancia y fertilidad

LEVITRA® ODT no debe utilizarse en mujeres.

Conducción y uso de maquinaria

En algunas personas, LEVITRA® ODT puede producir mareos o afectar a la visión. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si se siente mareado o tiene problemas de visión después de tomar LEVITRA® ODT.

Información importante sobre algunos de los componentes de LEVITRA® ODT 10 mg:

- **Aspartamo:** una fuente de fenilalanina. Por tanto, aspartamo puede ser perjudicial para las personas con un trastorno llamado fenilcetonuria.
- **Sorbitol:** si usted tiene intolerancia a algunos azúcares, informe a su médico antes de tomar LEVITRA® ODT.

3. ¿Cómo tomar LEVITRA® ODT?

Siga exactamente las instrucciones de administración de LEVITRA® ODT indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

LEVITRA ODT – CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutierrez 3652 B1605EHD) Munc
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-45056275-APN-DGA#ANMAT
Página 24 de 27

LEVITRA® comprimidos orodispersables 10 mg no puede ser reemplazado con LEVITRA® comprimido recubierto 10 mg.

Tome un comprimido de LEVITRA® ODT aproximadamente 25 a 60 minutos antes de la actividad sexual. Con estimulación sexual, usted podrá obtener una erección en cualquier momento desde 25 minutos hasta 4-5 horas después de tomar LEVITRA® ODT.

- No extraer el comprimido orodispersable del blíster hasta el momento de tomarlo.
- Con las manos secas, tire del borde del blíster del porta-blíster y presione suavemente sobre la parte superior para extraer el comprimido en la mano. No fraccione el comprimido.
- Coloque el comprimido orodispersable entero sobre la lengua, en donde se disolverá en segundos, a continuación tráguelo con la saliva. El comprimido orodispersable debe tomarse sin líquidos.
- No tome LEVITRA® ODT con otro tipo de comprimido de LEVITRA®.
- No tome LEVITRA® ODT más de una vez al día.

Si toma más LEVITRA® ODT del que debiera

Tomar demasiados comprimidos de LEVITRA® ODT puede provocar la aparición de más efectos adversos o producir un dolor de espalda intenso. Si ha tomado más LEVITRA® ODT del que debiera, consulte a su médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555

4. Posibles efectos adversos*

*Efectos adversos de todos los estudios clínicos con LEVITRA® comprimido recubierto y LEVITRA® comprimido orodispersable.

Todos los estudios clínicos:

Al igual que todos los medicamentos, LEVITRA® puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

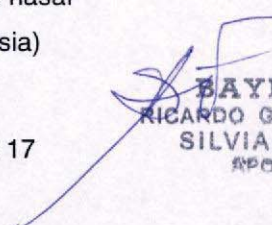
Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 persona de cada 10

- dolor de cabeza

Frecuentes: pueden afectar a hasta 1 persona de cada 10

- mareos
- rubefacción (vasodilatación)
- goteo o congestión nasal
- indigestión (dispepsia)

LEVITRA ODT – CCDS 17


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 B1605EHD) Munc
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL

IF-2018-45056275-APN-DGA#ANMAT
Página 25 de 27

Poco frecuentes: pueden afectar a hasta 1 persona de cada 100

- inflamación de la piel y el tejido mucoso, lo que incluye hinchazón del rostro, los labios o la garganta (angioedema o edema alérgico)
- trastorno del sueño
- hormigueo y sensación desagradable (parestesia y disestesia), somnolencia
- trastornos visuales, enrojecimiento de los ojos u ojos llorosos, (hiperemia ocular) sensibilidad a la luz, distorsión del color, dolor ocular y malestar
- acúfenos, vértigo
- palpitaciones, latido cardíaco rápido (taquicardia)
- dificultad para respirar (disnea), nariz taponada (congestión sinusal)
- náusea, dolor abdominal y gástrico, sequedad de boca, diarrea, reflujo ácido, gastritis, vómitos
- aumento de las enzimas hepáticas (transaminasas)
- enrojecimiento inflamatorio de la piel (eritema), erupción cutánea
- dolor de espalda, aumento de la enzima creatina fosfoquinasa, aumento del tono muscular y calambres, dolor muscular (mialgia)
- aumento de las erecciones
- sensación de malestar

Raros: pueden afectar a hasta 1 persona de cada 1.000

- conjuntivitis
- reacción alérgica
- desmayo (síncope), pérdida de la memoria (amnesia), convulsiones
- aumento de la presión ocular (glaucoma)
- efectos sobre el corazón como angina de pecho, ataque al corazón (infarto de miocardio) taquiarritmias ventriculares
- presión arterial baja
- erecciones prolongadas o dolorosas (priapismo)
- dolor torácico

Desconocida: no se puede estimar la frecuencia en base a los datos disponibles

- pérdida parcial de la visión de forma repentina, temporal o permanente en uno o en ambos ojos.
- disminución o pérdida repentina de la audición.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

5. ¿Cómo debe conservar LEVITRA® ODT?

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conserve en lugar fresco y seco a temperatura no mayor a 30 °C.

LEVITRA ODT – CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

IF-2018-45056275-APN-DGA#ANMAT
Página 26 de 27

Conserve los comprimidos en el envase original.
No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

6. Contenido del envase y otra información

Composición de LEVITRA® ODT

LEVITRA® ODT 10 MG COMPRIMIDOS ORODISPERSABLES

Cada comprimido orodispersable contiene: monoclóhidrato de vardenafil trihidrato 11,852 mg equivalente a 10 mg de vardenafil.

Los excipientes adicionales son: estearato de magnesio, aspartame, pharmaburst B2 y sabor a menta

Contenido del envase

LEVITRA® ODT 10 mg; envase por 1, 2 y por 4 comprimidos orodispersables.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer AG, Leverkusen, Alemania.

Acondicionamiento en burgopak por Brecon Pharmaceuticals, Inglaterra.

Acondicionamiento secundario por Bayer AG, Leverkusen, Alemania.

Importado y distribuido por:

BAYER S.A., Argentina

Ricardo Gutiérrez 3652-(B1605EHD), Munro, Buenos Aires.

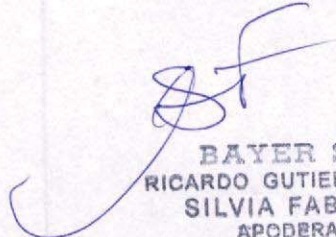
Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.


Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: No. 50566

Venta Bajo Receta.

Versión CCPI 17


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA


BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERONICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-43787745- BAYER - Inf pacientes - Certificado N50566.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 16:35:14 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.21 16:35:16 -0300'