Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0473

BUENOS AIRES, 21 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-023608-10-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LEVITRA / VARDENAFIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5mg - 10mg - 20mg, aprobada por Certificado Nº 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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0473

Que a fojas 294 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LEVITRA / VARDENAFIL, aprobada por Certificado Nº 50.566 y Disposición Nº 7047/02, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 233 a 250, 253 a 270 y 273 a 290.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7047/02 los prospectos autorizados por las fojas 233 a 250, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

DISPOSICIÓN N° 0473

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.566 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-023608-10-7

DISPOSICION Nº 0473

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....0473..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 50.566 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LEVITRA / VARDENAFIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5mg – 10mg – 20mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 7047/02.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012706-01-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7449/08.-	Prospectos de fs. 233 a 250, 253 a 270 y 273 a 290, corresponde desglosar de fs. 233 a 250.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.566 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....21 ENE 2011.....de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-023608-10-7

DISPOSICIÓN Nº 0473

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

0473

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

LEVITRA®

Vardenafil 5, 10, 20 mg

Comprimidos recubiertos

Vía oral

Venta bajo receta | Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Levitra 5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Monoclorhidrato trihidratado de vardenafil correspondiente a 5 mg de vardenafil	5,926 mg
Crospovidona	4,350 mg
Estearato de magnesio	0,870 mg
Celulosa microcristalina	75,419 mg
Sílice coloidal anhidra	0,435 mg
Macrogol 400	0,555 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,664 mg
Dióxido de titanio	0,455 mg
Oxido de hierro amarillo	0,092 mg
Oxido de hierro rojo	0,007 mg

Levitra 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Monoclorhidrato trihidratado de vardenafil correspondiente a 10 mg de vardenafil	11,852 mg
Crospovidona	6,250 mg
Estearato de magnesio	1,250 mg
Celulosa microcristalina	105,023 mg
Sílice coloidal anhidra	0,625 mg
Macrogol 400	0,797 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,391 mg
Dióxido de titanio	0,653 mg
Oxido de hierro amarillo	0,133 mg
Oxido de hierro rojo	0,011 mg

Levitra 20 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
[illegible] (B.605FHD) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL Nº 11.343
[illegible] PCIA. BS. AS. Nº [illegible]

A.N.M.A.T. FOLIO 331 MESA DE ENTRADAS

Monoclorhidrato trihidratado de vardenafil	23,705 mg
correspondiente a 20 mg de vardenafil	
Crospovidona	8,850 mg
Estearato de magnesio	1,770 mg
Celulosa microcristalina	141,797 mg
Sílice coloidal anhidra	0,885 mg
Macrogol 400	1,128 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,385 mg
Dióxido de titanio	0,925 mg
Oxido de hierro amarillo	0,188 mg
Oxido de hierro rojo	0,015 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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 que activa la enzima guanilato ciclasa, resultando en un aumento del nivel del monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) en el cuerpo cavernoso. Por su parte, esto desencadena la relajación del músculo liso, permitiendo un aumento del flujo sanguíneo en el pene.

De un lado, el nivel real de GMPc está regulado por la tasa de síntesis a través de la guanilato ciclasa y, de 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.

Por inhibición de la PDE5, la enzima responsable de la degradación del cGMP en el cuerpo cavernoso, vardenafil potencia el efecto del ON endógeno que, por estimulación sexual, es liberado a nivel local en el cuerpo cavernoso.

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.

En consecuencia, LEVITRA® potencia la respuesta natural a la estimulación sexual en la disfunción eréctil.

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 mayor que sobre la PDE6, > 130 veces mayor que sobre la PDE1, > 300 veces mayor que sobre la PDE11 y > 1000 veces mayor que sobre las PDE2, 3, 4, 7, 8, 9 y 10). El vardenafil

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
EDUARDO GUTIERREZ 3652 - (B1605EHD) MUNRO
JOSE LUIS ROZE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL N° 11.343
MATRICULA PCIA. BS. AS. N° 12.327

eleva el GMPc del cuerpo cavernoso humano aislado in vitro, produciendo una relajación muscular.

El vardenafil determina 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.

Efectos sobre la respuesta eréctil:

En un estudio con Rigiscan, controlado con placebo, la dosis de 20 mg de vardenafil produjo, en algunos casos, erecciones suficientes para la penetración (rigidez ≥ 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 tratamiento.

Estudios clínicos: salvo que se especifique lo contrario, los estudios siguientes se han realizado con comprimidos recubiertos de Levitra®.

Para los comprimidos recubiertos de Levitra®: el vardenafil demostró una mejora clínica y estadísticamente significativa de la función eréctil, en comparación con el 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.

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.

Efectos sobre la visión: en un ensayo clínico específico, la evaluación de la función visual a una dosis de 40 mg con los comprimidos recubiertos de Levitra® (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) no reveló ningún efecto de los comprimidos recubiertos de Levitra® 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.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
JOSE LUIS POLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL Nº 11.343
M. DELLA PCIA. BS. AS. Nº 13.527

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Levitra® comprimidos recubiertos: vardenafil se absorbe rápidamente luego de la administración oral. La $C_{máx}$ se alcanza, tempranamente, a los 15 minutos; en el 90% de los casos la $C_{máx}$ se alcanza dentro de los 30 a 120 minutos (promedio 60 minutos) de la dosis oral en ayunas.

Debido al elevado efecto de primer paso, el promedio absoluto de la biodisponibilidad oral es alrededor del 15%.

Luego de la dosis oral de vardenafil, el ABC y la $C_{máx}$ aumentan casi proporcionalmente al rango de la dosis administrada (5 - 20 mg)

Cuando vardenafil es ingerido con alimentos con alto contenido graso (57% de grasas), el rango de absorción se reduce con un aumento en la media del $T_{máx}$ de 60 minutos y una reducción promedio en la $C_{máx}$ del 20%. El ABC de vardenafil no es afectada. Luego de una comida normal (conteniendo 30% de grasas) los parámetros farmacocinéticos de vardenafil ($C_{máx}$, $T_{máx}$ y ABC) no fueron afectados. Basados en estos resultados, el vardenafil puede ser ingerido con o sin alimentos.

Distribución:

El promedio estable del volumen de distribución (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 la droga madre o el M1). Esta unión a las proteínas es reversible e independiente de las concentraciones totales de la droga.

Basado en mediciones de vardenafil en semen de sujetos sanos, 90 minutos después de la dosis, no más del 0.00012% de la dosis administrada puede aparecer en el semen de los pacientes.

Metabolismo:

Levitra® comprimidos recubiertos: vardenafil es metabolizado predominantemente por enzimas hepáticas vía CIP3A4, con alguna contribución de las isoformas CIP3A5 y CIP2C9.

La vida media promedio de eliminación es de alrededor de 4 - 5 horas.

En humanos, el principal metabolito circulante (M1) resulta de la desetilación de la mitad piperazínica del vardenafil, y está sujeto a un metabolismo posterior. La vida media de eliminación plasmática del metabolito M1 es aproximadamente de 4 horas, comparable con la droga madre. Parte del M1 está en forma de su conjugado glucurónido (ácido glucurónico) en la circulación sistémica.

La concentración plasmática del M1 no glucuronizado es de alrededor del 26% del compuesto madre. El metabolito M1 muestra selectividad por la fosfodiesterasa con similar perfil al vardenafil y una potencia inhibitoria in vitro para la PDE5 de aproximadamente 28% comparada con vardenafil, resultando en una eficaz contribución del 7%.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 - (B1605EHD) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL Nº 11.343
M. NICOLA PCIA. BS. AS. Nº 13.527

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Eliminación:

El aclaramiento corporal total de vardenafil es 56 l/h con el resultado final de una vida media de 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 menos cantidad por orina (aproximadamente 2 - 6% de la dosis oral administrada).

Farmacocinética en pacientes geriátricos (personas mayores de 65 años):

El aclaramiento hepático del vardenafil de varios ancianos sanos (con 65 o más años) se halla reducido en comparación con el de los voluntarios más jóvenes (45 años o menos). Los pacientes geriátricos presentaron, por término medio, un valor ABC un 52% más alto que otros varones más jóvenes, variación que se ajusta a la descrita en los ensayos clínicos. No se observó ninguna diferencia general de seguridad ni de eficacia entre las personas ancianas y jóvenes de los ensayos clínicos controlados con placebo.

Farmacocinética en Insuficiencia renal:

La farmacocinética del vardenafil entre los pacientes con una alteración leve (CLcr > 50–80 ml/min) o moderada (CLcr > 30–50 ml/min) de la función renal se asemejó a la del grupo testigo con una función renal conservada. La media del ABC de los voluntarios con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min) aumentó en un 21% y la de la $C_{máx}$ se redujo en un 23%, en comparación con las cifras de los voluntarios sin insuficiencia renal. No se halló ninguna correlación estadísticamente significativa entre el aclaramiento de creatinina y la exposición plasmática al vardenafil (AUC y $C_{máx}$). No se ha investigado la farmacocinética del vardenafil entre pacientes dializados.

Farmacocinética en Insuficiencia hepática:

El aclaramiento del vardenafil de los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (categorías A y B de Child-Pugh) disminuye de forma proporcional al grado de alteración de la función hepática. El ABC y la $C_{máx}$ de los pacientes con alteración leve de la función hepática (categoría A de Child-Pugh) se incrementaron 1,2 veces (ABC en un 17% y $C_{máx}$ en un 22%) en comparación con los testigos sanos. El ABC del vardenafil aumentó 2,6 veces (160%) y la $C_{máx}$ lo hizo 2,3 veces (130%) entre los pacientes con insuficiencia hepática moderada (categoría B de Child-Pugh), en comparación con los testigos sanos.

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

INDICACIONES

LEVITRA® está indicado en el tratamiento de la disfunción eréctil (incapacidad de alcanzar o mantener la erección del pene lo suficiente para desarrollar una relación sexual satisfactoria)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

Forma de administración

Vía oral. Los comprimidos recubiertos de LEVITRA® pueden tomarse con o sin comida.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 - (B1605EPD) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL Nº 11.343
MATRICULA PCIA. BS. AS. Nº 13.527

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Posología: Salvo otra indicación médica se recomienda la siguiente dosificación:
La dosis inicial recomendada es de 10 mg, administrada aproximadamente 25 - 60 minutos antes de la actividad sexual
La frecuencia máxima de dosis recomendada es de una vez al día.
En base a la eficacia y tolerancia puede incrementarse la dosis a 20 mg (comprimidos recubiertos de 20 mg) o disminuirse a 5 mg de vardenafil (comprimidos recubiertos de 5 mg)
La dosis máxima recomendada es de 20 mg una vez al día.

Recomendaciones generales

En estudios clínicos se ha demostrado que el vardenafil es eficaz administrado hasta 4 - 5 hs antes de la actividad sexual. Se requiere estimulación sexual para una respuesta natural al tratamiento.

Personas mayores (por encima de 65 años)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes geriátricos

Niños (desde el nacimiento hasta los 16 años)

LEVITRA® no está indicado para el uso en niños.

Insuficiencia hepática

No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con trastornos hepáticos leves (Child-Pugh A).
La depuración de vardenafil se reduce en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), se recomienda administrar una dosis inicial de 5 mg, que posteriormente puede aumentarse a 10 mg, en base a tolerancia y eficacia.
La farmacocinética de vardenafil no se ha estudiado en pacientes con trastornos hepáticos graves (Child-Pugh C).

Disfunción renal

No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con trastornos renales leves (CLcr > 50-80 ml/min), moderados (CLcr > 30-50 ml/min) o graves (CLcr < 30 ml/min).
La farmacocinética de vardenafil no se ha estudiado en pacientes en diálisis.

Pacientes con uso concomitante de alfa- bloqueantes

El uso concomitante de vardenafil y alfabloqueantes, debido a las propiedades vasodilatadoras de ambos tipos de compuestos, puede generar hipotensión sintomática en algunos pacientes. El tratamiento concomitante sólo deberá iniciarse si el paciente recibe tratamiento estable con alfabloqueantes (ver "INTERACCIONES").
Si el paciente sigue un tratamiento estable con alfabloqueantes, el tratamiento con vardenafil se iniciará con la dosis más baja recomendada de 5 mg. El vardenafil puede ser administrado en cualquier momento junto a la tamsulosina. Con otras terapias con alfa-bloqueantes deberá considerarse establecer un intervalo entre tomas cuando deba administrarse concomitantemente con

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
EDUARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL Nº 11.343
MATRICULA PCIA. BS. AS. Nº 13.527

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

vardenafil (ver "INTERACCIONES"). En aquellos pacientes que ya reciban una dosis óptima de vardenafil el tratamiento con alfa-bloqueantes debe ser iniciado con la dosis más baja posible. El incremento escalonado de la dosis de alfa-bloqueante puede conllevar a un descenso adicional de la presión arterial en pacientes que estén tomando un inhibidor de PDE5 como el vardenafil.

Pacientes con uso concomitante de inhibidores potentes del CIP 3A4

No debe superarse la dosis máxima de 5 mg de vardenafil en el marco de su administración conjunta con la eritromicina o claritromicina, potentes inhibidores del citocromo P450 (CIP) 3A4.(ver "PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS" e "INTERACCIONES").

La posología de LEVITRA requiere, a veces, ajuste si el paciente recibe determinados inhibidores de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir, eritromicina y claritromicina).(ver "PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS" e "INTERACCIONES").

No debe superarse la dosis máxima de 5 mg de vardenafil cuando éste se emplee de forma combinada con el ketoconazol y el itraconazol, ambos potentes inhibidores del citocromo P450 (CIP 3A4. El vardenafil no debe ser administrado con dosis de ketoconazol o itraconazol superiores a 200 mg. El empleo concomitante con inhibidores de la proteasa del VIH como el indinavir y el ritonavir, potentes inhibidores del CIP 3A4, está contraindicado (ver "INTERACCIONES", "CONTRAINDICACIONES" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

SOBREDOSIS

En estudios de dosis única en voluntarios, se utilizó vardenafil en dosis de hasta 80 mg diarios inclusive. Incluso la dosis más elevada estudiada (80 mg al día) fue tolerada sin producir reacciones adversas graves. Esto se confirmó en un estudio con dosis de 40 mg una vez al día durante 4 semanas. Cuando se administró la dosis de 40 mg dos veces al día, se observaron casos de dolor de espalda severo. Sin embargo, no se identificó toxicidad muscular o neurológica. En casos de sobredosis, deben tomarse las medidas terapéuticas estándar necesarias. No se espera 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, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

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

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a vardenafil o a cualquiera de los excipientes.

Coincidiendo con los efectos de inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico/cGMP, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. En consecuencia, LEVITRA® está contraindicado en pacientes que reciben un tratamiento concomitante con nitratos o dadores de óxido nítrico.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
EDUARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO
JOSE LUIS [illegible]OLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL Nº 11.343
MATRICULA PCIA. BS. AS. Nº 13.527

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

El empleo concomitante de vardenafil con inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir o ritonavir, está contraindicado debido a la potente acción inhibidora que estos compuestos ejercen sobre el CIP 3A4 (ver "INTERACCIONES").

Embarazo y lactancia: no está indicado en mujeres, recién nacidos y niños.

PRECAUCIONES 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 de salida del flujo ventricular izquierdo debido, por ejemplo, a una estenosis aórtica o a una estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, pueden resultar sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la fosfodiesterasa de Tipo 5.

En hombres en los que no se recomienda la actividad sexual debido a su estado cardiovascular subyacente, generalmente no deberían utilizarse agentes para el tratamiento de la disfunción eréctil.

En un estudio sobre el efecto de LEVITRA® sobre el intervalo QT, realizado en 59 hombres sanos, dosis terapéuticas (10 mg) y dosis superiores a las necesarias (80 mg) de LEVITRA® ocasionaron la prolongación del intervalo QTc. (Ver "ACCIÓN FARMACOLÓGICA")

En un estudio posterior a la comercialización, donde se evaluó el efecto de la combinación del vardenafil con otro medicamento, que produce un efecto similar sobre el intervalo QT, se observó un efecto aditivo sobre el intervalo QT, al compararlo con el de cualquiera de los medicamentos por separado_(ver:"ACCION FARMACOLOGICA").

Estas observaciones deberían tomarse en consideración en clínica cuando se decida prescribir vardenafil a pacientes con antecedentes personales de prolongación del intervalo QT o a pacientes que tomen medicamentos que prolonguen ese intervalo. Los pacientes tratados con antiarrítmicos de clase 1A (p. ej., quinidina, procainamida) o clase III (p. ej., amiodarona, sotalol) o aquellos con una prolongación congénita del intervalo QT deberían evitar el uso del vardenafil.

En general, los agentes 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 seguridad y eficacia de LEVITRA® 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® en los siguientes subgrupos, por lo que no se recomienda su uso hasta obtener mayor información en pacientes con: trastornos hepáticos graves, enfermedades renales terminales que requieran 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 de pecho inestable y trastornos hereditarios de degeneración retiniana conocidos, como la retinitis pigmentaria.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL Nº 11.343
MATRICULA PCIA. BS. AS. Nº 13.527

Se han descrito casos de ceguera transitoria y neuropatía óptica isquémica no arterítica en relación con la toma de LEVITRA® y de otros inhibidores de la PDE5. Hay que informar al paciente para que suspenda la toma de LEVITRA® y consulte de inmediato a un médico si sufre una ceguera repentina (ver "REACCIONES ADVERSAS").

La administración simultánea de vardenafil y alfabloqueantes puede generar una hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver "REACCIONES ADVERSAS"). El tratamiento concomitante sólo debería iniciarse si el paciente recibe el tratamiento estable con alfa bloqueantes (véase *"INTERACCIONES"*). Si el paciente sigue un tratamiento estable con alfabloqueantes, el tratamiento con vardenafil se iniciará con la dosis más baja recomendada de 5 mg de LEVITRA® comprimidos recubiertos .

El vardenafil se puede administrar en cualquier momento junto a la tamsulosina. Si se administran otros alfabloqueantes, se planteará el establecer un intervalo de tiempo para la administración concomitante de vardenafil (véase "INTERACCIONES"). Si el paciente ya está tomando una dosis óptima de vardenafil, el tratamiento con alfabloqueantes se iniciará con la dosis más baja posible. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede comportar un descenso adicional de la presión arterial entre los pacientes que toman inhibidores de la PDE5, como el vardenafil.

El uso concomitante con potentes inhibidores del citocromo P450 3A4 (CIP 3A4), ketoconazol, itraconazol, indinavir o ritonavir, podría producir un aumento considerable de los niveles plasmáticos de vardenafil. En su empleo combinado con eritromicina o con la claritomicina, no deberá superarse una dosis máxima de vardenafil de 5 mg. La dosis de vardenafil no deberá superar los 5 mg si se utiliza en combinación con ketoconazol e itraconazol. El vardenafil no debe tomarse con dosis de ketoconazol e itraconazol superiores a 200 mg (ver *"POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION"* e *"INTERACCIONES"*).El empleo concomitante de vardenafil con indinavir o ritonavir, compuestos que ejercen una potente acción inhibidora de CIP3A4, está contraindicado (ver "*POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION*", *"CONTRAINDICACIONES"*" e "INTERACCIONES").

LEVITRA® no se ha administrado a pacientes con trastornos hemorrágicos ni úlceras pépticas activas significativas. Por ello, LEVITRA® 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 sangría, 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 inhibe la agregación plaquetaria estimulada por diferentes agonistas plaquetarios. En concentraciones supraterapéuticas, el vardenafil produce un pequeño aumento dependiente de la dosis, del efecto antiagregante del nitroprusiato de sodio, un dador de óxido nítrico.

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

Conducción y uso de máquinas: los pacientes deberían saber como reaccionan a LEVITRA® antes de conducir o utilizar maquinaria.

INCOMPATIBILIDADES

No conocidas hasta la fecha.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL Nº 11.343
MATRICULA PCIA. BS. AS. Nº 13.527

A.N.M.A.T. FOLIO N.º SIA DE ENTRADAS

REACCIONES ADVERSAS

Todos los estudios clínicos (RAM)

Las siguientes reacciones adversas al medicamento se reportaron en pacientes a los que se administraron comprimidos recubiertos de LEVITRA®en todos los ensayos clínicos.

Reacciones adversas reportadas al medicamento en pacientes en todos los ensayos clínicos del mundo que se reportan como relacionadas con el medicamento en ≥ 0,1% de los pacientes o como raras y consideradas serias en su naturaleza.

Clase de órgano o sistema	**Muy frecuentes** ≥ **10%**	**Frecuentes** ≥ **1% a < 10%**	**Poco frecuentes ≥ 0,1% a < 1%**	**Raras** ≥ **0,01% a < 0,1%**
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	

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL Nº 11.343
MATRICULA PCIA. BS. AS. Nº 13.527

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes ≥ 10%	Frecuentes ≥ 1% a < 10%	Poco frecuentes ≥ 0,1% a < 1%	Raras ≥ 0,01% a < 0,1%
Trastornos cardiacos incluidas pruebas relacionadas			PALPITACIONES TAQUICARDIA	ANGINA DE PECHO INFARTO DE MIOCARDIO TAQUIARRITMIAS VENTRICULARES
Trastornos vasculares incluidas pruebas relacionadas		VASODILATACIÓN		HIPOTENSIÓN
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		CONGESTIÓN NASAL	DISNEA CONGESTIÓN SINUSAL	
Trastornos gastrointesti-nales incluidas pruebas relacionadas		DISPEPSIA	NÁUSEA DOLOR GASTROINTES-TINAL Y ABDOMINAL SEQUEDAD DE BOCA DIARREA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁ-GICO GASTRITIS VÓMITOS	
Trastorno del sistema hepatobiliar			AUMENTO DE LAS TRANSAMINA-SAS	

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL Nº 11.343
MATRICULA PCIA. BS. AS. Nº 13.527

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes ≥ 10%	Frecuentes ≥ 1% a < 10%	Poco frecuentes ≥ 0,1% a < 1%	Raras ≥ 0,01% a < 0,1%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			ERITEMA ERUPCIÓN CUTÁNEA	
Trastornos musculoesque-léticos y del tejido conjuntivo incluidas pruebas relacionadas			DOLOR DE ESPALDA AUMENTO DE LA CREATINFOSFO-QUINASA (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 lugar de administración			SENSACIÓN DE MALESTAR	DOLOR TORÁCICO

Ensayos clínicos controlados contra placebo (RAM)

Al tomar LEVITRA® según lo recomendado, se han registrado las siguientes reacciones adversas en los ensayos clínicos controlados contra placebo .

Reacciones adversas (RA) referidas por ≥1% de los pacientes tratados con comprimidos recubiertos de LEVITRA® 5 mg, 10 mg y 20 mg de vardenafiloy registradas con mayor frecuencia con el fármaco que con el placebo en los estudios controlados con placebo.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 - (B1605EHD) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL N° 11.343
MATRICULA PCIA. BS. AS. N° 13.527

A.N.M.A.T. FOLIO 765 MESA DE ENTRADAS

Sistema corporal	***Reacción adversa al medicamento Entidad médica (EM)***	***LEVITRA®*** ***(n =9.155)***	***Placebo*** ***(n =5.500)***
Trastornos del Sistema nervioso	Cefaleas	11,1%	2,7%
	Mareos	1,4%	0,8%
Trastornos vasculares	Vasodilatación	9,6%	1,1%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal (incluido edema de la mucosa, rinitis, rinorrea)	4,2%	0,7%
	Congestión sinusal	1,1%	0,6%
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia	2,5%	0,4%
	Diarrea	1,1%	1,0%
	Dolores gastrointestinales y abdominales	1,3%	0,4%
	Dolor de espalda	1,3%	1,0%
	Náuseas	1,1%	0,5%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Aumento del tono muscular y calambres	1,1%	0,6%
	Aumento de Creatinfosfoquinasa (CPK)	1,2%	0,8%

Post comercialización

Se han descrito casos aislados de infarto de miocardio (IM) en asociación temporal con el empleo de vardenafil y la actividad sexual, pero no ha sido posible determinar si el IM estuvo 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, se han descrito casos aislados de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOINA) en asociación temporal con el empleo de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, incluido LEVITRA®. Esta patología provoca una disminución de la visión e incluso la pérdida permanente de ésta. La mayoría de estos pacientes presentan factores de riesgo subyacentes,

BAYER S.A. VALERIA WILBERGER FARMACEUTICA APODERADA

BAYER S.A. EDUARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO JOSE LUIS ROLE FARMACEUTICO DIRECTOR TECNICO MATRICULA NACIONAL Nº 11.343 LA POSTA DE SAN ANTONIO Nº 13.927

anatómicos o vasculares, relacionados con el desarrollo de la NOINA, incluyendo: relación excavación/ papila baja ("papila aglomerada"), 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 tipo 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.

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 tipo 5, incluido LEVITRA®. No es posible determinar si estos casos están relacionados directamente con el empleo de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, con los factores de riesgo vasculares subyacentes del paciente, o con otros factores.

En la fase de post comercialización y en ensayos clínicos, se han descrito casos aislados de sordera repentina o pérdida de audición con el empleo de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, incluido LEVITRA®. No es posible determinar si estos casos están relacionados directamente con el empleo de Levitra, con los factores de riesgo subyacentes para la pérdida de audición, con la combinación de estos factores o a otros factores.

INTERACCIONES

Inhibidores del CIP: vardenafil se metaboliza principalmente a través de las enzimas hepáticas vía citocromo P450 (CIP) isoforma 3A4, con una cierta contribución de las isoformas CIP3A5 y CIP2C. Por ello, los inhibidores de estas enzimas pueden reducir el clearance de vardenafil.

La cimetidina (400 mg/2 v.d.), un inhibidor no específico del citocromo P450 no tuvo efecto en la biodisponibilidad de vardenafil (ABC) ni en su concentración máxima (C_{max}), al ser administrado de forma concomitante con vardenafil (20 mg) a voluntarios sanos.

La eritromicina (500 mg/3 v.d.), un inhibidor de CIP3A4, provocó un aumento de 4 veces (300%) del ABC de vardenafil y de 3 veces (200%) de su C_{max}, al ser administrada conjuntamente con vardenafil (5 mg) a voluntarios sanos.

El ketoconazol (200 mg), que es un potente inhibidor de CIP3A4, provocó un aumento de 10 veces (900%) del ABC de vardenafil y un incremento de 4 veces (300%) de su C_{max}, al ser administrado conjuntamente con vardenafil (5 mg) a voluntarios sanos.

Indinavir La administración conjunta de LEVITRA® (10 mg) con el inhibidor de la proteasa HIV, **el indinavir** (800 mg 3 v.d.) resultó en un incremento de 16 veces (1500%) del ABC de vardenafil y un incremento de 7 veces (600%) de la C_{max} de vardenafil. A las 24 horas de la coadministración, los niveles plasmáticos de vardenafil eran aprox. el 4% del nivel plasmático máximo de vardenafil ($C_{máx}$).

Ritonavir (600 mg/2 v.d.) aumentó 13 veces la $C_{máx}$ del vardenafil y 49 veces el ABC del vardenafil al ser administrado conjuntamente con 5 mg de éste. La interacción es una consecuencia del bloqueo del metabolismo hepático de LEVITRA® por parte del ritonavir, un inhibidor muy potente del CIP 3A4, que también inhibe al CIP 2C9. El ritonavir prolonga, significativamente, la vida media de LEVITRA® hasta las 25,7 horas.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
EDUARDO GUTIERREZ 3052 - (B1605EHD) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL Nº 11.343
MATRICULA PCIA. BS. AS. Nº 13.527

A.N.M.A.T. FOLIO N°SA DE ENTRADAS

Cabe esperar que el uso concomitante de otros **potentes inhibidores de CIP 3A4**, como el ketoconazol, el itraconazol, el indinavir y el ritonavir, pueda generar un notable aumento de los niveles plasmáticos de vardenafil.

En su empleo combinado con **eritromicina** o con la **claritromicina**, la dosis de vardenafil no deberá exceder de 5 mg (ver: "PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS")

Durante su empleo combinado con **ketoconazol o itraconazol**, no deberá superarse la dosis máxima de 5 mg de vardenafil. El vardenafil no debe tomarse con dosis de ketoconazol o itraconazol que superen los 200 mg (ver "POSOLOGÍA", "PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS" Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN").

El empleo concomitante con **indinavir o ritonavir**, ambos inhibidores muy potentes del CIP3A4, está contraindicado.

El nicorandil es un híbrido de activadores de los canales de potasio y de los nitratos. Debido a la actividad de nitrato, puede mostrar interacciones graves con el vardenafil.

Nitratos, dadores de óxido nítrico: en un estudio efectuado en 18 varones sanos, no se observó ninguna potenciación del efecto reductor de la presión arterial de la nitroglicerina sublingual (0,4 mg), al administrar vardenafil (10 mg) en diferentes intervalos de tiempo (24 h a 1 h) antes de dar la dosis 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, se vio potenciado por una dosis de 20 mg de vardenafil en individuos 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.

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")

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL N° 11.343
PCIA. BS. AS. N° 12.527

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Otros: **Glibenclamida:** no se ha demostrado ninguna interacción farmacocinética relevante al coadministrar vardenafil (20 mg) con glibenclamida (Glyburide 3,5 mg), la biodisponibilidad de la glibenclamida no resulta afectada (el ABC y la $C_{máx}$ de la glibenclamida no sufren alteraciones) No existen indicios de que la farmacocinética del vardenafil se vea afectada por la administración simultánea de glibenclamida.

Warfarina: La administración conjunta de warfarina (25 mg) y vardenafil (20 mg) no ha generado ninguna interacción de carácter farmacocinético (tiempo de protrombina y factores de coagulación II, VII y X), la farmacocinética del vardenafil no se ve afectada por la administración conjunta de warfarina.

Nifedipino: El tratamiento combinado de vardenafil (20 mg) y nifedipino (30 ó 60 mg) no produjo interacciones farmacocinéticas relevantes. El tratamiento combinado de ambos compuestos no genera interacción farmacodinámica (en comparación con el placebo, vardenafil produjo reducciones adicionales de la presión arterial media de 5,9 mm Hg y de 5,2 mm Hg en la presión arterial sistólica y diastólica supina, respectivamente).

Alfa-bloqueantes: Dado que la monoterapia con alfabloqueantes puede ocasionar descensos notables de la presión arterial, especialmente hipotensión postural y síncope, se han llevado a cabo estudios de interacción con el vardenafil.

Se han efectuado dos estudios de interacción con voluntarios normotensos sanos y sometidos a un ajuste forzado de tratamiento con alfa-bloqueantes tamsulosina o terazosina suministrados en altas dosis luego de la co-administración de LEVITRA® durante 14 días o menos: un número considerable de los sujetos presentó hipotensión (a veces, sintomática). Entre los sujetos tratados con terazosina, se observó más frecuentemente hipotensión (presión arterial sistólica en bipedestación inferior a 85 mm Hg) cuando las Cmáx de LEVITRA® y terazosina se habían alcanzado simultáneamente que cuando estos valores se hallaban separados 6 horas. Como los estudios se basaron en un ajuste forzado de los alfabloqueantes hasta alcanzar dosis altas (no se había estabilizado en el tratamiento de alfabloqueantes a los voluntarios sanos con anterioridad), es probable que estos resultados posean muy poca relevancia clínica.

Se han realizado estudios de interacción con LEVITRA® entre pacientes con hiperplasia benigna de la próstata (HBP) que seguían tratamiento estable con tamsulosina o terazosina. Cuando se administró LEVITRA® en dosis de 5 mg, 10 mg ó 20 mg, sobre un tratamiento estable basal con tamsulosina, no se advirtió ningún descenso adicional máximo medio de la presión arterial que pudiera tener repercusión clínica. Cuando se administraron simultáneamente dosis de 5 mg de LEVITRA® 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® con un intervalo de 6 horas, con relación a la tamsulosina, 2 de 21 pacientes experimentaron una presión arterial sistólica en bipedestación menor de 85 mm Hg. En un estudio posterior sobre pacientes con HBP, cuando se administró LEVITRA® 10 mg o LEVITRA® 20 mg junto con 0,4 mg o 0,8 mg de tamsulosina, no se advirtió ningún descenso de la presión arterial sistólica en bipedestación por debajo de 85 mm Hg. Cuando se aplicó LEVITRA® 5 mg, al mismo tiempo que 5 mg o 10 mg de terazosina, uno de 21 pacientes presentó una hipotensión postural sintomática. No se observó

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
EDUARDO GUTIERREZ 3652 - (B1605EHD) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL Nº 11.343
MATRICULA PCIA. BS. AS. Nº 13.527

A.N.M.A.T. FOLIO ... DE ENTRADAS

hipotensión cuando el intervalo entre la administración de LEVITRA® 5 mg y de terazosina fue de 6 horas. Este dato debe tenerse en cuenta cuando se decida establecer un intervalo de separación entre la administración de los medicamentos.

El tratamiento concomitante sólo debe iniciarse si el paciente sigue un tratamiento estable con los alfabloqueantes. Si el paciente se encuentra estabilizado con el tratamiento alfabloqueante, se empezará con la dosis más baja recomendada, 5 mg de LEVITRA®. LEVITRA® puede administrarse en cualquier momento junto con tamsulosina. En el caso de los otros alfabloqueantes, se planteará un intervalo entre la administración de éstos y LEVITRA® si se prescriben concomitantemente (ver "PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS").

Digoxina: La administración de vardenafil (20 mg) con digoxina (0,375 mg) en estado estacionario a lo largo de 14 días en días alternos no reveló la existencia de interacción farmacocinética. No existen indicios de que la farmacocinética del vardenafil resulte alterada por la administración conjunta de digoxina.

Maalox: Dosis únicas de Maalox (antiácido; hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) no afectaron la biodisponibilidad (ABC) ni la concentración máxima ($C_{máx}$) del vardenafil.

Ranitidina - Cimetidina La biodisponibilidad de vardenafil (20 mg) no se vio afectada por la co-administración de los antagonistas H_2, ranitidina (150 mg 2 v.d.) y cimetidina (400 mg 2 v.d.).

Ácido acetilsalicílico: Vardenafil (10 mg y 20 mg) no influyó en el tiempo de sangría si se toma solo o en combinación con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81 mg x 2 comprimidos)

Alcohol: Vardenafil (20 mg) no potenció los efectos hipotensivos del alcohol (0,5 g /kg de PC). 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, beta-bloqueantes, inhibidores débiles de CIP 3A4, diuréticos y medicaciones para el tratamiento de la diabetes (sulfonilureas y metformina) sobre la farmacocinética de vardenafil.

Alimentos y productos lácteos: si se administra vardenafil con una comida rica en grasas (contenido en grasa del 57%), la tasa de absorción de éste se reduce con un aumento del tiempo medio de la concentración plasmática máxima de 60 minutos y una reducción media de la concentración plasmática del 20%. La biodisponibilidad de vardenafil no se vio afectada. Tras una comida normal (con un 30% de grasas), los parámetros farmacocinéticos de vardenafil no se vieron afectados. En base a estos resultados, vardenafil puede tomarse con o sin comida.

Presentaciones:

LEVITRA® 5 mg envase por 2 comprimidos recubiertos.

LEVITRA® 10 mg envase por 1 comprimido recubierto.

LEVITRA® 20 mg envase por 2 y por 4 comprimidos recubiertos.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Guardar en lugar seco y mantener a temperaturas que no superen los 30 °C.

Conservar los comprimidos en el envase original.

BAYER S.A. VALERIA WILBERGER FARMACEUTICA APODERADA

BAYER S.A. ... (B1605EHD) MUNRO JOSE LUIS ROLE ... TECNICO ... NACIONAL Nº 11.343 ... PCIA. BS. AS. Nº 13.527

0473

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

No utilizar este medicamento luego de la fecha de vencimiento.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer Schering Pharma AG, Leverkusen, Alemania.

Importado y distribuido por BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652-(B1605EHD), Munro, Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: N° 50566

Versión: Var 3130 CCDS13

Fecha de última revisión:

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 - (B1605EHD) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL N° 11.343
MATRICULA PCIA. BS. AS. N° 13.527