Ministerio de Salud
Secretaria de Políticas,
Regulación e Institutos,
A.N.M.AT.

DISPOSICIÓN Nº 1536

BUENOS AIRES, 23 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-47-0000-0024420-10-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A. representante de BAYER SCHERING PHARMA AG, solicita autorización para importar la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS ORODISPERSABLES de la especialidad medicinal denominada LEVITRA ODT / VARDENAFIL (CLORHIDRATO TRIHIDRATADO), inscripta en el REM con el Certificado Nº 50.566.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4to, 14 y concordantes del Decreto Nº 150/92.

Que la nueva forma farmacéutica de la especialidad medicinal antedicha es elaborada y habrá de importarse desde ALEMANIA como país de

Ministerio de Salud
Secretaria de Políticas,
Regulación e Institutos,
A.N.M.AT.

DISPOSICIÓN N° 1536

origen, observándose su consumo en el mismo, país que integra el Anexo I del Decreto Nro. 150/92.

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado, para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I, serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a foja 141 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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 N° 5755/96 se encuentran establecidos en la disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones conferidas por los Decretos N° 1490/92 y N° 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

D I S P O N E:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BAYER S.A. representante de BAYER SCHERING PHARMA AG, a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS ORODISPERSABLES de la

Ministerio de Salud
Secretaria de Políticas,
Regulación e Institutos,
A.N.M.AT.

DISPOSICIÓN N° 1536

especialidad medicinal denominada: LEVITRA ODT / VARDENAFIL (CLORHIDRATO TRIHIDRATADO), inscripta en el REM con el Certificado N° 50.566, autorizada por Disposición ANMAT N° 7047/02.

ARTICULO 2.- Aceptase los datos característicos para la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS ORODISPERSABLES, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.566, en los términos de la Disposición ANMAT N"6077/97.

ARTICULO 4°.- Inscríbase la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 5°.- Anótese; gírese a la Coordinación de Informática a sus efectos de 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 Autorización de Modificaciones al correspondiente certificado, efectúe la entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, junto con los proyectos de rótulos y prospectos autorizados. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-47-0000-024420-10-2.

DISPOSICION Nº 1536

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

Ministerio de Salud
Secretaria de Políticas,
Regulación e Institutos,
A.N.M.AT.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....1536, a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 50.566, la nueva forma farmacéutica solicitada por la firma BAYER S.A. representante de SCHERING PHARMA AG, para la especialidad medicinal denominada LEVITRA ODT / VARDENAFIL (CLORHIDRATO TRIHIDRATADO), otorgada según Disposición Nº 7047/02, tramitado por expediente N° 1-47-0000-012706-01-6.

La siguiente información figura consignada:

Nombre Comercial / Genérico: LEVITRA / VARDENAFIL (CLORHIDRATO TRIHIDRATADO).

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS ORODISPERSABLES.

Clasificación ATC: G04B.

Vías de Administración: ORAL.

Indicaciones: Esta indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Concentración/s: 10 mg VARDENAFIL (CLORHIDRATO TRIHIDRATADO)

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico: VARDENAFIL (CLORHIDRATO TRIHIDRATADO) 10 mg.

Excipientes: Estearato de magnesio 4,50 mg; Aspartame 1,80 mg; Pharmaburst B2 159,15 mg; Sabor menta 2,70 mg.

Origen del Producto: SINTETICO.

Ministerio de Salud
Secretaria de Políticas,
Regulación e Institutos,
A.N.M.AT.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALU/ALU.

Presentación: En blister de 1, 2 y 4, Comprimidos orodispersables.

Contenido por Unidad de Venta: 1, 2 y 4, Comprimidos orodispersables.

Período de vida Útil: 36 (Treinta y seis) MESES.

Forma de Conservación: EN ENVASE ORIGINAL EN LUGAR FRESCO Y SECO A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA.

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: ALEMANIA.

Nombre o razón social del establecimiento de elaboración y Acondicionamiento Secundario: BAYER SCHERING PHARMA AG (Representado en Argentina por BAYER S.A.).

Domicilio del establecimiento elaborador y Acondicionamiento Secundario: LEVERKUSEN - ALEMANIA.

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad propio: BAYER S.A. representante de BAYER SCHERING PHARMA AG.

Domicilio del representante: CALLE 3 Y DEL CANAL, y CALLE 8 ENTRE 3 y 5, PARQUE INDUSTRIAL, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES

Nombre o razón social del Acondicionamiento en Burgopak: BRECON PHARMACEUTICALS LIMITED.

Domicilio del Establecimiento del Acondicionamiento en Burgopak: WYE VALLEY BUSINESS PARK, HAY-ON-WYE, HEREFORD, REINO UNIDO.

1536

Ministerio de Salud
Secretaria de Políticas,
Regulación e Institutos,
A.N.M.AT.

Proyecto de Rótulos de fs. 54 a 56, Prospectos a fojas 57 a 110, Desglosadas de fs.54 (rótulos) y fojas 57 a 74, que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización Nº 50.566.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones de la firma BAYER S.A. representante de SCHERING PHARMA AG, Titular del Certificado de Autorización Nº 50.566, en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 23 FEB 2011

Expediente Nº 1- 47-0000-024420-10-2.

DISPOSICION Nº: **1536**
al.

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

FOLIO 34 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

LEVITRA® ODT

Vardenafil

Comprimidos orodispersables

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

Composición:
Cada comprimido orodispersable contiene:
Monoclorhidrato de vardenafil trihidrato 11,852 mg equivalentea 10 mg de vardenafil.
Excipientes: estearato de magnesio, aspartame, pharmaburst B2, sabor a menta.

Posología e instrucciones: ver prospecto adjunto. –

Presentación: Envase con 1, 2 y 4 comprimidos orodispersables.-

Conservar en su envase original en lugar freso y seco a temperatura no mayor a 30° C.

® Marca Registrada de Bayer AG - Alemania
Bajo Licencia de Bayer AG - Alemania

Fabricado por: Bayer Schering Pharma AG Leverkusen - Alemania
Acondicionado en Burgopak: Brecon Pharmaceuticals, Inglaterra
Acondicionamiento secundario en: Bayer Schering Pharma AG Leverkusen - Alemania

Importado y distribuido por:
Bayer S.A., Ricardo Gutiérrez 3652, Prov. de Bs. As., Argentina. – Director Técnico.: José Luis Role, Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado No. 50566

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119

1536

FOLIO 52 MESA DE ENTRADA

LEVITRA® ODT

Vardenafil 10 mg

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 c.s.

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 (GMPc) 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 GMP_C 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 GMP_C.

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

Por inhibición de la PDE5, la enzima responsable de la degradación del GMP_C 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 GMP_C 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 ·

VALERIA SOLANGE FARMACEUTICA APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EIID) MUNRO
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

1536

FOLIO 58 MESA DE ENTRADAS

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 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 en el que se utilizó 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®. Los resultados también se consideran válidos para los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg.

Comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg: la eficacia y seguridad de los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg se demostró separadamente en una amplia población en dos estudios que incluían 701 pacientes con DE que fueron tratados durante hasta 12 semanas. La distribución de los pacientes en los subgrupos predefinidos incluyó pacientes ancianos (51,3%), 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 reportados de coito tuvieron penetración satisfactoria.

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

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.

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.

BAYER S.A. VALERIA WILEMSKI FARMACÉUTICA APODERADA

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1607EUD) MUNRO VERÓNICA CASARO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

1536

FOJA 9

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. 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® ODT 10 mg comprimidos orodispersables: la media del tiempo para alcanzar la $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 $t_{máx}$ mientras que produjo una reducción media de la $C_{máx}$ de vardenafil de 35%. De acuerdo con estos resultados, los comprimidos orodispersables de

BAYER S.A. VALERIA WILBERGER FARMACÉUTICA APODERADA

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO VERÓNICA CASARO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRÍCULA PROFESIONAL

1536

LEVITRA® ODT 10 mg se pueden tomar antes o después de las comidas. Si 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 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 LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg.

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 el fármaco madre 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 dosis, no más del 0,00012% de la dosis administrada puede aparecer en el semen de los pacientes.

Metabolismo

Levitra® ODT 10 mg comprimidos orodispersables: la vida media terminal media de vardenafil en pacientes que recibían LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables 10 mg varió entre aproximadamente 4 a 6 horas. La vida media de eliminación del metabolito M1 es de 3 a 5 horas, similar a la del fármaco precursor.

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.

El ABC y la $C_{máx}$ de vardenafil en pacientes ancianos (65 años o más), que estaban tomando Levitra® ODT 10 mg comprimidos orodispersables 10 mg, aumentó un 31 a 39% y 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 entre 45 y 65 años o mayores después de la administración, una vez al día, de 10 mg de comprimidos orodispersables durante diez días.

No se observó ninguna diferencia general de seguridad ni de eficacia entre las personas

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

1536

FOLIO 61 MESA DE ENTRADAS

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 (< 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 (ABC y $C_{máx}$).

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

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

LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables

Vía oral. Los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg deben colocarse en la lengua hasta que se disuelva. Debe tomarse solo, sin alimento o líquido en la boca.

Debe tomarse inmediatamente después de haberlo sacado del blister.

Los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg pueden tomarse antes, durante o después de las comidas.

Posología

Salvo otra indicación médica se recomienda la siguiente dosificación: la dosis inicial recomendada de LEVITRA® ODT comprimidos orodispersables 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.

BAYER S.A. VALERIA WILBERGER FARMACÉUTICA APOBERADA

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ 3002 (B1605EHD) MUNRO VERÓNICA CASARO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

1536

FOLIO 62 MESA DE ENTRADAS

La dosis máxima recomendada de los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg es de 10 mg (comprimidos orodispersables de 10 mg) una vez al día.

Recomendaciones generales

En estudios clínicos se ha demostrado que el vardenafil es eficaz administrado hasta 4 - 5 horas antes de la actividad sexual.

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

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).

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (B de Child-Pugh) no deben usar los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg. La farmacocinética de vardenafil no se ha estudiado en pacientes con trastornos hepáticos graves (Child-Pugh C). (ver "*Propiedades farmacocinéticas*").

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 (ver "*Propiedades farmacocinéticas*")

Pacientes con uso concomitante de alfa-bloqueadores

El uso concomitante de vardenafil y alfa-bloqueadores, 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 alfa-bloqueadores (ver "*Interacciones*").

Si el paciente sigue un tratamiento estable con alfa-bloqueadores, el tratamiento con vardenafil se iniciará con la dosis más baja recomendada de LEVITRA® comprimidos recubiertos de 5 mg. Los pacientes tratados con alfa-bloqueadores no deben usar los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg como dosis inicial. El LEVITRA® puede ser administrado en cualquier momento junto a la tamsulosina. Con otras terapias con alfa-bloqueadores deberá considerarse establecer un intervalo entre tomas cuando deba administrarse concomitantemente con LEVITRA® (ver "*Interacciones*"). En aquellos pacientes que ya reciban una dosis óptima de vardenafil el tratamiento con alfa-bloqueadores debe ser iniciado con la dosis más baja posible. El incremento escalonado de la dosis de alfa-bloqueador 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

VALERIA WILDNER FARMACEUTICA APODERADA

BAYER S.A. GUTIERREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO VERONICA CASARO FARMACEUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119

1536 FOLIO 63 MESA DE ENTRADAS

La posología de LEVITRA® comprimidos recubiertos 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 LEVITRA® comprimidos recubiertos si se administra conjuntamente con los inhibidores de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP) eritromicina o claritromicina (ver *"Precauciones y advertencias"* e *"Interacciones")*. No debe superarse la dosis máxima de 5 mg LEVITRA® comprimidos recubiertos cuando éste se emplee de forma combinada con el ketoconazol y el itraconazol, ambos potentes inhibidores del citocromo P450 (CIP) 3A4. El LEVITRA® 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 *"Contraindicaciones"*, *"Precauciones y advertencias"* e *"Interacciones"*).

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 de LEVITRA® 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, acudir 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

LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables.

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Coincidiendo con los efectos de inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico/GMPc, 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 (ver "*Interacciones*"). El empleo concomitante de LEVITRA® 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 "*Posología y forma de administración*" e "*Interacciones*").

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

BAYER S.A. FARMACEUTICA APODERADA

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ 1653 (B1605EHD) Munro VERONICA CASARO FARMACEUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119

A.N.M.A.T. FOLIO 64 MESA DE ENTRADAS

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 LEVITRA® 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 *"Acción farmacológica"*).

Estas observaciones deberían tomarse en consideración en clínica cuando se decida prescribir LEVITRA® 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.

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

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

BAYER S.A. VALERIA WILLSHER FARMACEUTICA APODERADA

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO VERÓNICA CASARO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

1536

FOLIO 65 MESA DE ENTRADAS

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 alfa-bloqueadores 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-bloqueadores (ver "*Interacciones*"). Si el paciente sigue un tratamiento estable con alfa-bloqueadores, el tratamiento con vardenafil se iniciará con la dosis más baja recomendada de 5 mg de LEVITRA® comprimidos recubiertos. Los pacientes tratados con alfa-bloqueadores no deben utilizar comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg como dosis inicial.

El LEVITRA® se puede administrar en cualquier momento junto a la tamsulosina. Si se administran otros alfa-bloqueadores, se planteará el establecer un intervalo de tiempo para la administración concomitante de vardenafil (ver "*Interacciones*"). Si el paciente ya está tomando una dosis óptima de vardenafil, el tratamiento con alfa-bloqueadores se iniciará con la dosis más baja posible. El incremento escalonado de la dosis del alfa-bloqueador 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 5 mg de LEVITRA® comprimidos recubiertos. La dosis de LEVITRA® comprimidos recubiertos no deberá superar los 5 mg si se utiliza en combinación con ketoconazol e itraconazol. El LEVITRA® no debe tomarse con dosis de ketoconazol e itraconazol superiores a 200 mg (ver "*Posología y forma de administración*" e "*Interacciones*"). El empleo concomitante de vardenafil con indinavir o ritonavir, compuestos que ejercen una potente acción inhibidora de CIP3A4, está contraindicado (ver "*Posología y forma de administración*", "*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.

Aspartame: los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg contienen aspartame, una fuente de fenilalanina que puede ser nociva para las personas con fenilcetonuria.

BAYER S.A.
VALERIA WILHELMSER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119

A.N.M.A.T. FOLIO 66 MESA DE ENTRADAS

Sorbitol: Los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg contienen sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables.

Conducción y uso de máquinas

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

INCOMPATIBILIDADES

No conocidas a la fecha.

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® o comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg 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	AUMENTO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR

BAYER S.A. VALERIA WILBERGER FARMACÉUTICA APODERADA

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EIO) MUNRO VERÓNICA CAÑARO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

1536

A.N.M.A.T. FOLIO 67 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%
			LOS COLORES DOLOR OCULAR Y MOLESTIAS OCULARES FOTOFOBIA	
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, torácicos y mediastínicos		CONGESTIÓN NASAL	DISNEA CONGESTIÓN SINUSAL	
Trastornos gastrointestinales incluidas pruebas relacionadas		DISPEPSIA	NÁUSEA DOLOR GASTROINTESTINAL Y ABDOMINAL SEQUEDAD DE BOCA DIARREA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO	

BAYER S.A. VALERIA WILBERGER FARMACEUTICA APODERADA

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO VERONICA CASARO FARMACEUTICA CO-DIRECTORA TECNICA MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119

1536

A.N.M.A.T. FOLIO 68 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%
			GASTRITIS VÓMITOS	
Trastorno del sistema hepatobiliar			AUMENTO DE LAS TRANSAMINA-SAS	
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® ODT comprimidos orodispersables según lo recomendado, se han registrado las siguientes reacciones adversas en los ensayos clínicos controlados contra placebo.

BAYER S.A. VALERIA WIDERGER FARMACÉUTICA APODERADA

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO VERÓNICA CASARO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

A.N.M.A.T. FOLIO 69 MESA DE ENTRADAS

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

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 post comercialización, se han descrito casos aislados de neuropatía

BAYER S.A. VALERIA WILLINGER FARMACEUTICA APODERADA

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO VERÓNICA CASARO FARMACEUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

1536

A.N.M.A.T. FOLIO 70 MESA DE ENTRADAS

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, 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 la depuración de vardenafil. **La 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_{max}), al ser administrado de forma concomitante con LEVITRA® comprimidos recubiertos 20 mg a voluntarios sanos.

La eritromicina (500 mg tres veces al día), 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 LEVITRA® comprimidos recubiertos 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 LEVITRA® comprimidos recubiertos 5 mg a voluntarios sanos.

Indinavir La administración conjunta de LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg con el inhibidor de la proteasa HIV, el indinavir (800 mg tres veces al día) 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 ($C_{máx}$).

BAYER S.A. VALERIA WILBERGER FARMACÉUTICA APODERADA

RICARDO GUTIERREZ BOU (MP 5000) VERÓNICA CASAL FARMACÉUTICA CO-DIRECTOR TÉCNICO MATRÍCULA PROFESIONAL

Ritonavir (600 mg dos veces al día) aumentó 13 veces la $C_{máx}$ del vardenafil y 49 veces el ABC del vardenafil al ser administrado conjuntamente con LEVITRA® comprimidos recubiertos 5 mg. 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.

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 LEVITRA® comprimidos recubiertos 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 LEVITRA® comprimidos recubiertos. El LEVITRA® no debe tomarse con dosis de ketoconazol o itraconazol que superen los 200 mg (ver "*Posología y forma de administración*" y "*Precauciones y advertencias*").

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 LEVITRA® 10 mg comprimidos recubiertos en diferentes intervalos de tiempo (24 a 1 hora) 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 LEVITRA® comprimidos recubiertos 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*").

Otros

Glibenclamida: no se ha demostrado ninguna interacción farmacocinética relevante al coadministrar LEVITRA® comprimidos recubiertos 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 LEVITRA® comprimidos recubiertos 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 LEVITRA® comprimidos recubiertos 20 mg y nifedipino (30 ó 60 mg) no produjo interacciones farmacocinéticas relevantes. El

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EWD) MUNRO
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

A.N.M.A.T. FOLIO 72 MESA DE ENTRADA

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-bloqueadores: Dado que la monoterapia con alfa-bloqueadores puede ocasionar descensos notables de la presión arterial, especialmente hipotensión postural y síncope, se han llevado a cabo estudios de interacción con el LEVITRA® comprimidos recubiertos.

Se han efectuado dos estudios de interacción con voluntarios normotensos sanos y sometidos a un ajuste forzado de tratamiento con alfa-bloqueadores tamsulosina o terazosina suministrados en altas dosis luego de la co-administración de LEVITRA® comprimidos recubiertos 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 $C_{máx}$ de LEVITRA® comprimidos recubiertos 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 alfa-bloqueadores hasta alcanzar dosis altas (no se había estabilizado en el tratamiento de alfa-bloqueadores a los voluntarios sanos con anterioridad), es probable que estos resultados posean muy poca relevancia clínica.

Se han realizado estudios de interacción con LEVITRA® comprimidos recubiertos entre pacientes con hiperplasia benigna de la próstata (HBP) que seguían tratamiento estable con tamsulosina o terazosina. Cuando se administró LEVITRA® comprimidos recubiertos 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® 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 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 simultáneamente comprimidos recubiertos de LEVITRA® 10 mg y 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 administraron comprimidos recubiertos 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 hipotensión cuando el intervalo entre la administración de comprimidos recubiertos 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 alfa-bloqueadores. Si el paciente se encuentra estabilizado con el tratamiento alfa-bloqueador, se empezará con la dosis más baja recomendada del comprimido recubierto de LEVITRA® 5 mg. Los pacientes tratados con alfa-bloqueadores no deben utilizar los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg como dosis inicial. LEVITRA® puede administrarse en cualquier momento junto con tamsulosina. En el caso de los otros alfa-bloqueadores, se planteará un intervalo entre la administración de éstos y LEVITRA® si se

BAYER S.A. VALERIA WILLERGER FARMACÉUTICA APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EJD) MUNRO
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

A.N.M.A.T. FOLIO 73 MESA DE ENTRADA

prescriben concomitantemente (ver "*Precauciones y advertencias*").

Digoxina: la administración de comprimidos recubiertos de LEVITRA® 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 los comprimidos recubiertos de LEVITRA® 20 mg no se vio afectada por la co-administración de los antagonistas H_2, ranitidina (150 mg dos veces al día) y cimetidina (400 mg dos veces al día).

Ácido acetilsalicílico: los comprimidos recubiertos de LEVITRA® 10 mg y 20 mg no influyeron en el tiempo de sangría si se toma solo 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 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 (contenido en grasa del 30%), los parámetros farmacocinéticos de vardenafil no se vieron afectados. Con base en estos resultados, el vardenafil puede tomarse con o sin comida.

PRESENTACIONES:

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

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

Conserve los comprimidos en el envase original.

No utilizar este medicamento luego de la fecha de vencimiento.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Bajo licencia de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer Schering Pharma AG, Leverkusen, Alemania.

Acondicionamiento en burgopak por Brecon Pharmaceuticals, Inglaterra.

Acondicionamiento secundario por Bayer Schering Pharma AG, Leverkusen, Alemania.

BAYER S.A. LERIA WILBERGER FARMACEUTICA APODERADA

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO VERÓNICA CASARO FARMACEUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

A.N.M.A.T. FOLIO 74 MESA DE ENTRADAS

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

Versión CCDS 13

Fecha de revisión:

BAYER S.A.
VALERIA WIBBELSGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119