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

DISPOSICIÓN Nº 1575

BUENOS AIRES, 16 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002030-12-2 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 la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LEVITRA ODT / VARDENAFIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS ORODISPERSABLES 10 mg, 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.

Que a fojas 143 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 rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LEVITRA ODT / VARDENAFIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS ORODISPERSABLES 10 mg, aprobada por Certificado Nº 50.566 y Disposición Nº 7047/02, propiedad de la firma BAYER S.A., representante de BAYER SCHERING PHARMA AG., cuyos textos constan de fojas 72 a 90, 92 a 110 y 112 a 130, para los prospectos y de fojas 91, 111 y 131, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7047/02 los rótulos autorizados por las fojas 91 y los prospectos autorizados por las fojas 72 a 90, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

DISPOSICIÓN Nº 1575

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.566 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-002030-12-2

DISPOSICION Nº 1575

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.....1575..... 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., representante de BAYER SCHERING PHARMA AG., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LEVITRA ODT / VARDENAFIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS ORODISPERSABLES 10 mg.-

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

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-012706-01-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición Nº 1536/11.-	Rótulos de fs. 91, 111 y 131, corresponde desglosar fs. 91. Prospectos de fs. 72 a 90, 92 a 110 y 112 a 130, corresponde desglosar de fs. 72 a 90.-

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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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., representante de BAYER SCHERING PHARMA AG., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.566 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....16 MAR 2012.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-002030-12-2

DISPOSICIÓN Nº 1575

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

js

PROYECTO DE PROSPECTO

LEVITRA® ODT

Vardenafil 10mg

Comprimidos orodispersables

Vía oral

Industria Alemana

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables

Cada comprimido orodispersable contiene:

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: G04BE09.

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

El nivel real de GMP_C está regulado, por un lado, por la tasa de síntesis a través de la guanilato ciclasa y, 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.

El vardenafil, al inhibir la PDE5, la enzima responsable de la degradación del GMP_C en el cuerpo cavernoso, potencia considerablemente el efecto del ON endógeno, liberado a nivel local en el cuerpo cavernoso tras la estimulación sexual. La inhibición de la PDE5 por el

vardenafil ocasiona un aumento de los niveles de GMP_C en el cuerpo cavernoso, que origina la relajación del músculo liso y la entrada de sangre en el cuerpo cavernoso.

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

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

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

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

Efectos sobre la respuesta eréctil: en un estudio con Rigiscan, controlado con placebo, para la medición de rigidez, la dosis de 20 mg de vardenafil produjo, en algunos casos, erecciones suficientes para la penetración (rigidez ≥ 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 después de la administración.

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

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

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

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

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

Aproximadamente el 62,7% de todos los intentos sexuales reportados de coito con los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg fueron exitosos en términos de mantenimiento de la erección para lograr una relación sexual satisfactoria, en comparación con aproximadamente el 26,0% de todos los intentos de coito en los controlados con placebo. En los subgrupos predefinidos, el 56,7% (pacientes ancianos), el 56% (pacientes con antecedentes de diabetes mellitus), el 59% (pacientes con antecedentes de dislipidemia) y el 60% (pacientes con antecedentes de hipertensión) de todos los intentos reportados con los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg fueron exitosos en términos de mantenimiento de la erección para lograr una relación sexual satisfactoria.

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

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

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

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

<u>Absorción</u>

La mediana 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 de 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 LEVITRA® ODT 10 mg se pueden tomar antes o después de las comidas. Cuando los comprimidos orodispersables de LEVITRA® ODT 10 mg se toman con agua, el ABC se reduce un 29% y la mediana del $t_{máx}$ 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 otras formulaciones de vardenafil.

Distribución

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

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

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

Metabolismo

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

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

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

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

Eliminación

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

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

VALERIA WILLENBER
APOD. PROFESIONAL

RIGABOY GUTIERREZ MARCELO ALBERTO
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

El ABC y la $C_{máx}$ de vardenafil en pacientes ancianos (65 años o más), que estaban tomando LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables, aumentó de un 31 a 39% y de 16 a 21%, respectivamente, en comparación con los pacientes de 45 años y menos. No se encontró acumulación de vardenafil en el plasma en los pacientes $\leq$ 45 años o $\geq$ 65 años 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 ancianas y jóvenes de los ensayos clínicos controlados con placebo.

- **Pacientes con insuficiencia renal**

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

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

- **Pacientes con insuficiencia hepática**

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

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

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

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

PATER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119

DATOS CLÍNICOS

Indicación

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

Posología y forma de administración

- **Forma de administración**

Vía oral

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

Debe tomarse inmediatamente después de haberlo sacado del blister.

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

- **Posología**

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

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

La frecuencia posológica recomendada máxima es una vez al día.

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

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

- **Información adicional sobre poblaciones especiales**

✓ Pacientes geriátricos

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes geriátricos.

✓ Niños y adolescentes

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

✓ Pacientes con insuficiencia hepática

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

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

✓ Pacientes con insuficiencia renal

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

RICARDO GUTIÉRREZ ... MUNRO
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

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

✓ Pacientes con uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4

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

✓ Pacientes con uso concomitante de alfabloqueantes

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

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

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

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

Contraindicaciones

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

Acorde con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico/GMPc, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. LEVITRA® ODT está contraindicado en pacientes que reciben un tratamiento concomitante con nitratos o donantes de óxido nítrico (ver "***Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción***"). LEVITRA® ODT 10 mg está contraindicado en pacientes que reciben inhibidores moderados o muy potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir o indinavir. Embarazo y lactancia: no está indicado en mujeres, recién nacidos y niños.

Precauciones especiales de empleo y advertencias

Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico debe examinar el estado cardiovascular del paciente, ya que hay un determinado grado de riesgo cardíaco asociado a la actividad sexual. El vardenafil posee propiedades vasodilatadoras que podrían generar reducciones leves y transitorias de la presión arterial. Los pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, p. ej., estenosis aórtica y

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ DEL CASTILLO MUNRO
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119

estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, pueden resultar sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5.

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

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

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

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

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

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

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

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

Se han descrito casos de pérdida transitoria de la visión y Neuropatía Óptica Isquémica Anterior No Arterítica (NOIANA) en relación con la toma de inhibidores de la PDE5, incluido LEVITRA® ODT. Debe aconsejarse al paciente para que suspenda la toma de LEVITRA® ODT y consulte de inmediato a un médico en caso de pérdida repentina de la visión (ver "***Reacciones adversas***").

VALERIA WALBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ SOSA (DT 3396HB) MUNRO
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

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

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

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

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

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

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

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

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

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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

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

Ritonavir: (600 mg dos veces al día), un inhibidor de la proteasa del VIH e inhibidor muy potente del CYP3A4, que también inhibe al CYP2C9, aumentó 13 veces la $C_{máx}$ del vardenafil y 49 veces el ABC_{0-24} del vardenafil al ser administrado conjuntamente con LEVITRA® comprimidos recubiertos 5 mg. El ritonavir prolongó, significativamente, la vida media de vardenafil a 25,7 horas.

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

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

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

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

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

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***").

VALESKA WILDNER LAR
APODERADA
BAYER S.A.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ SICE (APODERADO) NURRO
VERONICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119

Otros

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

Warfarina: la administración conjunta de warfarina (25 mg) y LEVITRA® comprimidos recubiertos 20 mg no demostró ninguna interacción farmacológica (p. ej., tiempo de protrombina y factor de coagulación II, VII y X), la farmacocinética del vardenafil no se afectó por la administración conjunta de warfarina.

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

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

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

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

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

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

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

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

Se administró LEVITRA® comprimidos recubiertos 5 mg o 10 mg, cuatro horas después de administrar alfuzosina. Se eligió el intervalo de dosificación de cuatro horas para lograr el mayor potencial de interacción. No se observó una reducción adicional máxima media clínicamente relevante en la presión arterial en el intervalo de 10 horas tras la dosificación

con vardenafil 4 horas después de alfuzosina. Dos pacientes, uno al que se administró comprimidos recubiertos de LEVITRA® 5 mg, y el otro con LEVITRA® comprimidos recubiertos 10 mg, sufrieron reducciones con respecto al valor inicial en la presión arterial sistólica en bipedestación > 30 mm Hg.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ranitidina: la biodisponibilidad de LEVITRA® comprimidos recubiertos 20 mg no se vio afectada por la coadministración de los antagonistas H_2, ranitidina (150 mg dos veces al día).

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

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

Los datos de investigaciones farmacocinéticas poblacionales de fase III no revelaron efectos significativos del ácido acetilsalicílico, inhibidores de la ECA, betabloqueantes, inhibidores débiles de CYP3A4, diuréticos e hipoglucemiantes orales (sulfonilureas y metformina) sobre la farmacocinética de vardenafil.

Conducción y uso de máquinas

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

Incompatibilidades

No conocidas a la fecha.

Reacciones adversas

Todos los estudios clínicos (RAM)

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

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

Reacciones farmacológicas adversas reportadas en pacientes en todos los ensayos clínicos del mundo son reportadas o bien como relacionadas con el fármaco en ≥ 0,1% de los pacientes o como raras y consideradas graves en su naturaleza.

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raro**
Infecciones e infestaciones				CONJUNTIVITIS
Trastornos del sistema inmunológico			ANGIOEDEMA Y EDEMA ALÉRGICOS	REACCIÓN ALÉRGICA

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raro
Trastornos psiquiátricos			TRASTORNO DEL SUEÑO	
Trastornos del sistema nervioso	DOLOR DE CABEZA	MAREOS	PARESTESIA Y DISESTESIA SOMNOLENCIA	SÍNCOPE AMNESIA CONVULSIONES
Trastornos oculares, incluidas pruebas relacionadas			ALTERACIÓN DE LA VISIÓN HIPEREMIA OCULAR DISTORSIONES VISUALES DE LOS COLORES DOLOR OCULAR Y MOLESTIAS OCULARES FOTOFOBIA	AUMENTO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR
Trastornos del oído y del laberinto			ACÚFENOS VÉRTIGO	
Trastornos cardiacos, incluidas pruebas relacionadas			PALPITACIONES TAQUICARDIA	ANGINA DE PECHO INFARTO DE MIOCARDIO TAQUIARRITMIAS VENTRICULARES
Trastornos vasculares, incluidas pruebas relacionadas		VASODILATACIÓN		HIPOTENSIÓN
Trastornos respiratorios, torácicos y		CONGESTIÓN NASAL	DISNEA CONGESTIÓN SINUSAL	

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raro
mediastínicos				
Trastornos gastrointestinales, incluidas pruebas relacionadas		DISPEPSIA	NÁUSEA DOLOR GASTROINTESTINAL Y ABDOMINAL SEQUEDAD DE BOCA DIARREA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO GASTRITIS VÓMITOS	
Trastorno del sistema hepatobiliar			AUMENTO DE LAS TRANSAMINASAS	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			ERITEMA ERUPCIÓN CUTÁNEA	

VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EUD) MUNRO
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119

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

Estudios clínicos controlados contra placebo (RAM)

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

Reacciones adversas al medicamento informadas por ≥1% de los pacientes tratados con vardenafil, comprimidos orodispersables o recubiertos y más frecuentemente en fármaco que en placebo en los estudios clínicos controlados con placebo.

Clase de órgano o sistema	***Reacción adversa al medicamento Entidad médica (EM)***	***Vardenafil (N =9.155)***	***Placebo (N =5.500)***
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareos	11,1% 1,4%	2,7% 0,8%
Trastornos vasculares	Vasodilatación	9,6%	1,1%

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	4,2%	0,7%
	Congestión sinusal	1,1%	0,6%
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia	2,5%	0,4%
	Diarrea	1,1%	1,0%
	Dolor gastrointestinal y abdominal	1,3%	0,4%
	Náuseas	1,1%	0,5%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Lumbalgia	1,3%	1,0%
	Aumento del tono muscular y calambres	1,1%	0,6%
	Aumento de Creatinfosfoquinasa (CPK)	1,2%	0,8%

Post comercialización

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

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

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

Sobredosis

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

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

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

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

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

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

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

PRESENTACIONES

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

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

Conserve los comprimidos en el envase original.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer Schering Pharma AG, Leverkusen, Alemania.

Acondicionamiento en burgopak por Brecon Pharmaceuticals, Inglaterra.

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

Importado y distribuido por:

BAYER S.A., Argentina

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

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: No. 50566

Venta Bajo Receta.

Versión CCDS 15, 08FEB2011

Fecha de revisión:

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

PROYECTO DE RÓTULO

LEVITRA® ODT

Vardenafil 10mg

Comprimidos orodispersables

Vía oral

Venta bajo receta | Industria Alemana

COMPOSICIÓN

LEVITRA® ODT 10 mg comprimidos orodispersables

Cada comprimido orodispersable contiene:

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

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

POSOLOGÍA E INSTRUCCIONES: ver prospecto adjunto.

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

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

Conserve los comprimidos en el envase original.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Bajo licencia de Bayer AG- Alemania.

Fabricado por Bayer Schering Pharma AG, Leverkusen, Alemania.

Acondicionamiento en burgopak por Brecon Pharmaceuticals, Inglaterra.

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

Importado y distribuido por:

BAYER S.A., Argentina

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

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: No. 50566

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