



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1727-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 13 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-43793005-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-43793005-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LEVITRA / VARDENAFIL (CLORHIDRATO TRIHIDRATADO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - COMPRIMIDOS ORODISPERSABLES / LEVITRA 5,10 Y 20 mg, aprobada por Certificado N° 50.566.

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

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BAYER S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LEVITRA / VARDENAFIL (CLORHIDRATO TRIHIDRATADO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - COMPRIMIDOS ORODISPERSABLES / LEVITRA 5,10 Y 20 mg, el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2018-48178397-APN-DERM#ANMAT el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-48178340-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-48178309-APN-DERM#ANMAT.

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

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

EX-2018-43793005-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.11.13 13:45:11 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO

SubAdministrador

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.13 13:45 17 -03'00'

PROYECTO DE ROTULO

LEVITRA®

VARDENAFIL 5, 10, 20 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Alemana

Composición

Levitra® 5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Monoclorhidrato trihidratado de vardenafil 5,926 mg

correspondiente a 5 mg de vardenafil en un excipiente de crospovidona, estearato magnésico, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, macrogol 400, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo.

Levitra® 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Monoclorhidrato trihidratado de vardenafil 11,852 mg

correspondiente a 10 mg de vardenafil en un excipiente de crospovidona, estearato magnésico, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, macrogol 400, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo.

Levitra® 20 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Monoclorhidrato trihidratado de vardenafil 23,705 mg

correspondiente a 20 mg de vardenafil en un excipiente de crospovidona, estearato magnésico, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, macrogol 400, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo.

POSOLOGÍA

Según prescripción médica.

ADVERTENCIAS

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30 °C.

Conservar los comprimidos en el envase original.

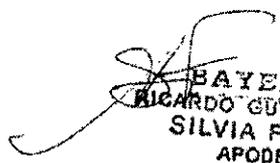
No utilice este medicamento luego de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN

LEVITRA® 5 mg envase por 2 comprimidos recubiertos.

LEVITRA® 10 mg envase por 1 comprimido recubierto.

Levitra_CCDS 17


BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 81405EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119
IF-2018-48178306-APN-DEMANMAT
22 de 30

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

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer AG, Leverkusen, Alemania.

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

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

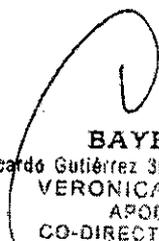
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado: N° 50566

Fecha de vencimiento:

Número de partida y serie


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA


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

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

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

Pacientes con DE y diabetes mellitus: En pacientes con diabetes mellitus, Levitra® demostró una mejoría clínica y estadísticamente significativa de la función eréctil en un ensayo prospectivo, con dosis fijas, controlado con placebo y doble ciego. Se demostraron mejorías significativas en la puntuación del dominio de la función eréctil, la tasa de consecución de una erección suficiente para la penetración, la tasa de mantenimiento de una erección suficiente para una relación sexual satisfactoria y la rigidez con las dosis examinadas de Levitra® comprimidos recubiertos 10 mg y de 20 mg en comparación con el placebo, en todos los intervalos durante el tratamiento de 3 meses. En esta población, que habitualmente es más refractaria al tratamiento, las tasas de respuesta para la mejora de la erección, basadas en la PEG, fueron 57% con Levitra® comprimidos recubiertos 10 mg y 72% con los de 20 mg, en comparación con 13% del placebo, en los pacientes que habían terminado 3 meses del estudio.

Levitra_CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-4810283-00-APN-DEMA-ANMAT
3 de 30

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

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

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

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

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

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

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

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

Levitra_CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

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

Página 86 de 171



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-48178397-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 28 de Septiembre de 2018

Referencia: EX-2018-43793005 rotulo levitra.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.28 07:31:20 -0300

Federico Pastore
Asistente técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.09.28 07:31:21 -0300

PROYECTO DE PROSPECTO

LEVITRA®

VARDENAFIL 5, 10, 20 mg

Comprimidos recubiertos

Vía oral

Venta bajo receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Levitra® 5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Monoclorhidrato trihidratado de vardenafil 5,926 mg
correspondiente a 5 mg de vardenafil

Crospovidona, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, macrogol 400, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo csp.

Levitra® 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Monoclorhidrato trihidratado de vardenafil 11,852 mg
correspondiente a 10 mg de vardenafil

Crospovidona, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, macrogol 400, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo csp.

Levitra® 20 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Monoclorhidrato trihidratado de vardenafil 23,705 mg
correspondiente a 20 mg de vardenafil

Crospovidona, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, macrogol 400, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo csp.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

Grupo farmacoterapéutico: producto medicinal usado en la disfunción eréctil.

Código ATC: G04BE09

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).

Levitra_CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
1 de 30

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

La PDE más importante del cuerpo cavernoso humano es la fosfodiesterasa de tipo 5, PDE5 específica del GMPc.

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

La inhibición de la PDE5 por el vardenafil ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en el cuerpo cavernoso, que origina la relajación del músculo liso y la entrada de sangre en el cuerpo cavernoso.

En consecuencia, el vardenafil potencia la respuesta natural a la estimulación sexual en la disfunción eréctil.

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

El efecto inhibitorio del vardenafil sobre la PDE5 es más potente que sobre otras fosfodiesterasas conocidas, > 15 veces mayor que sobre la PDE6, > 130 veces mayor que sobre la PDE1, > 300 veces mayor que sobre la PDE11 y > 1000 veces mayor que sobre las PDE2, 3, 4, 7, 8, 9 y 10. El vardenafil 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.

Mecanismo de acción:

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

Estudios clínicos:

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

En todos los ensayos clínicos mundiales se ha administrado vardenafil a más de 17.000 varones con

Levitra_CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

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

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

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

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

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

El vardenafil se absorbe rápidamente luego de la administración oral. La $C_{m\acute{a}x}$ se alcanza, tempranamente, a los 15 minutos; en el 90% de los casos la $C_{m\acute{a}x}$ se alcanza dentro de los 30 a 120 minutos (promedio 60 minutos) de la dosis oral en ayunas.

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

Luego de la dosis oral de vardenafil, el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ aumentan casi proporcionalmente al rango de la dosis administrada (5 - 20 mg).

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

Distribución:

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

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

Metabolismo/ Biotransformación:

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

La vida media de eliminación del principal metabolito circulante (M1) en humanos, es de 3 a 5 hs, comparable con la droga madre.

M1 resulta de la desetilación del grupo piperacínico del vardenafil, y está sujeto a un metabolismo posterior. M1 está en forma de su conjugado glucurónico (ácido glucurónico) en la circulación sistémica.

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

Eliminación/ Excreción:

La depuración corporal total de vardenafil es 56 l/h con una vida media terminal resultante 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 menor cantidad por orina, aproximadamente 2 - 6% de la dosis oral administrada.

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

La depuración hepática del vardenafil en voluntarios sanos mayores ≥ 65 años se redujo en comparación con voluntarios más jóvenes ≤ 45 años. En promedio, los ancianos que tomaron vardenafil tuvieron un ABC 52% más alto que los hombres más jóvenes lo cual se encuentra dentro de la variabilidad observada en ensayos clínicos.

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

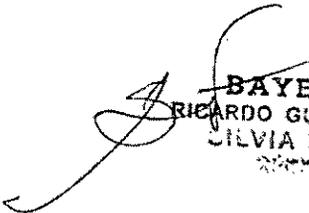
Farmacocinética en Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve, CrCl entre 50-80 mL/min a moderada, CrCl entre 30-50 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 $C_{m\acute{a}x}$ media se redujo en 23% comparado con voluntarios sin insuficiencia renal. No se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre la depuración de creatinina y la exposición plasmática de vardenafil, ABC y $C_{m\acute{a}x}$.

La farmacocinética de vardenafil no ha sido estudiada en los pacientes que requieren diálisis.

Levitra_CCDS 17


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERONICA A. CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119

Farmacocinética en insuficiencia hepática:

En los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada A y B de Child-Pugh, la depuración de vardenafil disminuyó de forma proporcional al grado de insuficiencia hepática.

En los pacientes con insuficiencia hepática leve A de Child-Pugh, el ABC y la $C_{máx}$ de vardenafil aumentaron 1,2 veces, ABC un 17% y $C_{máx}$ un 22%, en comparación con los controles de sujetos sanos.

En los pacientes con insuficiencia hepática moderada B de Child-Pugh, el ABC de vardenafil aumentó 2,6 veces 160% y la $C_{máx}$ aumentó 2,3 veces 130%, en comparación con los controles de sujetos sanos.

No se ha estudiado la farmacocinética de vardenafil en pacientes con insuficiencia hepática severa C de Child-Pugh.

Datos preclínicos sobre seguridad:

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

Toxicidad sistémica:

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

Embriotoxicidad/ Teratogenicidad:

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

Toxicidad reproductiva:

No se encontraron efectos adversos relevantes con respecto a la fertilidad y al desarrollo embrionario en estudios de reproducción en ratas y conejos luego de la administración oral de vardenafil.

Genotoxicidad y carcinogenicidad:

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

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

Forma de administración

Vía oral. Los comprimidos recubiertos de Levitra® pueden tomarse con o sin alimentos.

Posología: Salvo otra indicación médica se recomienda la siguiente dosificación:

La dosis inicial recomendada es de 1 comprimido recubierto de Levitra® 10 mg, administrado aproximadamente 25 - 60 minutos antes de la actividad sexual.

La frecuencia máxima de dosis recomendada es de una vez al día.

En base a la eficacia y tolerancia puede incrementarse la dosis a 20 mg (comprimidos recubiertos de 20 mg) o disminuirse a 5 mg de vardenafil (comprimidos recubiertos de 5 mg).

La dosis máxima recomendada es de 1 comprimido recubierto de Levitra® 20 mg una vez al día.

En estudios clínicos se ha demostrado que Levitra es eficaz administrado hasta 4 - 5 hs antes de la actividad sexual. Se requiere estimulación sexual para una respuesta natural al tratamiento (ver: "Propiedades farmacodinámicas").

Información adicional en poblaciones especiales

Pacientes geriátricos

No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos.

Niños y adolescentes

Levitra® no está indicado para el uso en niños.

Insuficiencia hepática

No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con trastornos hepáticos leves, Child-Pugh A.

La depuración de vardenafil se reduce en pacientes con insuficiencia hepática moderada, Child-Pugh B, se recomienda administrar una dosis inicial de 1 comprimido de Levitra® 5 mg, que posteriormente puede aumentarse a 1 comprimido de Levitra® 10 mg, en base a tolerancia y eficacia.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con trastornos renales leves CLcr > 50-80 ml/min, moderados CLcr > 30-50 ml/min o graves CLcr < 30 ml/min.

La farmacocinética de vardenafil no se ha estudiado en pacientes en diálisis.

Pacientes con uso concomitante de alfa- bloqueantes

Acorde con los efectos vasodilatadores de los alfabloqueantes y el vardenafil, el uso concomitante de los comprimidos recubiertos de Levitra® y alfabloqueantes puede ocasionar hipotensión sintomática en algunos pacientes.

El tratamiento concomitante sólo deberá iniciarse si el paciente se encuentra estable con tratamiento con alfabloqueantes (ver "INTERACCIONES").

Levitra_CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 11117
IF 2016748176540 APN DERM/ANMAT
9 de 30

Levitra® puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes, deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones de dosis cuando se prescriba Levitra® concomitantemente (ver "INTERACCIONES").

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

Pacientes con uso concomitante de inhibidores del CYP 3A4

No debe superarse la dosis máxima de 1 comprimido recubierto de Levitra® 5 mg en el marco de su administración conjunta con la eritromicina o claritromicina, potentes inhibidores del CYP3A4 (ver "PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS" e "INTERACCIONES").

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

No debe superarse la dosis máxima de 1 comprimido recubierto de Levitra® 5 mg cuando éste se emplee de forma combinada con el ketoconazol y el itraconazol, ambos potentes inhibidores del CYP 3A4 con dosis de 200 mg/día o dosis menores. Levitra® comprimidos recubiertos no debe ser administrado con dosis de ketoconazol o itraconazol superiores a 200 mg diarios.

El empleo concomitante con inhibidores de la proteasa del VIH como el indinavir y el ritonavir, potentes inhibidores del CYP 3A4, está contraindicado (ver "INTERACCIONES", "CONTRAINDICACIONES" y "PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS").

Instrucciones de dosis para el uso concomitante de los comprimidos recubiertos de Levitra con inhibidores del CYP 3A4

Combinación con		Dosis máxima de Levitra (comprimidos recubiertos)	Intervalo de tiempo
Ketoconazol	> 200 mg al día	No debe utilizarse	
	≤ 200 mg al día	5 mg	dentro de las 24 horas
Itraconazol	> 200 mg al día	No debe utilizarse	
	≤ 200 mg al día	5 mg	dentro de las 24 horas
Eritromicina		5 mg	dentro de las 24 horas
Claritromicina		5 mg	dentro de las 24 horas
Indinavir		Contraindicado	
Ritonavir		Contraindicado	

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a vardenafil o a cualquiera de los excipientes.

Levitra_CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
COOPERAR

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119
IF-2018-48102540-APN-DEMANMAT
10 de 30

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

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 CYP 3A4 (ver "INTERACCIONES").

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

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico debe examinar el estado cardiovascular del paciente, ya que hay un determinado grado de riesgo cardíaco asociado a la actividad sexual. El vardenafil posee propiedades vasodilatadoras que podrían generar reducciones leves y transitorias de la presión arterial. Los pacientes con obstrucción de salida del flujo ventricular izquierdo debido, por ejemplo, a una estenosis aórtica o a una estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, pueden resultar sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la PDE5.

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

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

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

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.

Levitra_CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERONICA A CASARO
HE 2018-44025406-APN-507-ANMAT
COPIA de 30
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

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: insuficiencia hepática severa, 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.

Se han descrito casos de ceguera transitoria y neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA) en relación con la toma de inhibidores de la PDE5, incluyendo Levitra® comprimidos recubiertos.

Un estudio observacional cruzado de casos evaluó el riesgo de NOIANA cuando el uso de inhibidores de PDE5, como una clase, ocurrió inmediatamente antes de la aparición de NOIANA (dentro de 5 vidas medias), en comparación con el uso de inhibidores de la PDE5 en un período de tiempo previo. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NOIANA, con una estimación de riesgo de 2.15 (IC del 95% 1.06, 4.34). Un estudio similar reportó un resultado consistente, con una estimación del riesgo de 2.27 (IC del 95% 0.99, 5.20).

Ni los escasos informes de farmacovigilancia, ni la asociación del uso de inhibidores de la PDE5 con NOIANA en los estudios observacionales, confirman una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y NOIANA (ver "DESCRIPCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS SELECCIONADAS"). Hay que informar al paciente para que suspenda la toma de Levitra® y consulte de inmediato a un médico si sufre una ceguera repentina (ver "REACCIONES ADVERSAS").

El tratamiento concomitante sólo debería iniciarse si el paciente se encuentra estable con tratamiento con alfa bloqueantes (ver "INTERACCIONES"). En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento con vardenafil se iniciará con la dosis más baja recomendada de Levitra® comprimidos recubiertos.

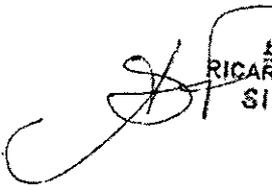
Si el paciente ya está tomando una dosis óptima de Levitra comprimidos recubiertos, el tratamiento con alfabloqueantes se iniciará con la dosis más baja posible. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede comportar un descenso adicional de la presión arterial entre los pacientes que toman inhibidores de la PDE5, incluyendo Levitra® comprimidos recubiertos.

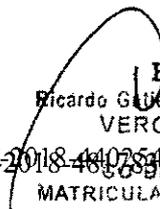
El uso concomitante con moderados o potentes inhibidores del CYP 3A4, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, eritromicina, indinavir o ritonavir, podría producir un aumento considerable de los niveles plasmáticos de vardenafil.

No deberá superarse una dosis máxima de 1 comprimido recubierto de Levitra® 5 mg si se utiliza en combinación con dosis de ketoconazol e itraconazol menores o iguales a 200 mg. Levitra® comprimidos recubiertos no debe tomarse con dosis de ketoconazol e itraconazol superiores a 200 mg (ver "POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION" e "INTERACCIONES").

No deberá ser excedida la dosis máxima de 1 comprimido recubierto de Levitra 5 mg cuando se emplea en combinación con eritromicina o claritromicina.

Levitra_CCDS 17


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA


BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EH) Münro
VERÓNICA A. CASARO
IF-2018-48075400-APN-DERIVANMAT
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

El empleo concomitante de vardenafil con indinavir o ritonavir, compuestos que ejercen una potente acción inhibitoria de CYP3A4, está contraindicado (ver "POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION", "CONTRAINDICACIONES" e "INTERACCIONES").

LEVITRA® no se ha administrado a pacientes con trastornos hemorrágicos ni úlceras pépticas activas significativas. Por ello, Levitra® sólo debe administrarse a estos pacientes después de haber efectuado una cuidadosa evaluación de riesgo/beneficio.

Levitra® comprimidos recubiertos 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 sólo 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.

INTERACCIONES

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 el clearance de vardenafil.

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

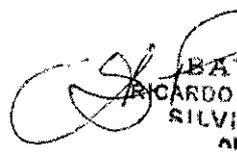
Eritromicina (500 mg/3 v.d.), un inhibidor de CYP3A4, provocó un aumento de 4 veces (300%) del ABC de vardenafil y de 3 veces (200%) de su $C_{máx}$, al ser administrada conjuntamente con vardenafil (5 mg) a voluntarios sanos.

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 su $C_{máx}$, al ser administrado conjuntamente con vardenafil (5 mg) a voluntarios sanos.

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

Ritonavir (600 mg/2 v.d.) 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 del vardenafil al ser administrado conjuntamente con 5 mg de éste. El ritonavir prolonga, significativamente, la vida media de Levitra® hasta las 25,7 horas.

Levitra_CCDS 17


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERONICA A CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 2.449
13 de 30

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

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

Durante su empleo combinado con dosis \leq a 200 mg de **ketoconazol o itraconazol**, no deberá superarse la dosis máxima de 5 mg de vardenafil. Levitra® comprimidos recubiertos no debe tomarse con dosis de ketoconazol o itraconazol que superen los 200 mg (ver "POSOLÓGIA", "PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS" Y "FORMA DE ADMINISTRACIÓN").

El empleo concomitante con **indinavir o ritonavir**, ambos inhibidores muy potentes del CYP3A4, 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 h a 1 h) antes de dar la dosis de nitroglicerina.

El efecto reductor de la presión arterial de los nitratos sublinguales (0,4 mg) tomados 1 y 4 horas después de la administración de Levitra® 20 mg comprimidos recubiertos, se vio potenciado en individuos sanos de mediana edad. Estos efectos no se observaron cuando Levitra® 20 mg comprimidos recubiertos se administró 24 horas antes de la nitroglicerina.

Nicorandil es un híbrido de los abridores del canal 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").

ALFA BLOQUEANTES

Dado que la monoterapia con alfabloqueantes puede ocasionar descensos notables de la presión arterial, especialmente hipotensión postural y síncope, se han llevado a cabo estudios de interacción con Levitra® comprimidos recubiertos (en voluntarios normotensos después de un alfabloqueo corto y en pacientes con hiperplasia prostática benigna (BPH) bajo tratamiento alfabloqueante estable).

En voluntarios normotensos sanos y sometidos a un ajuste forzado de tratamiento con alfabloqueantes tamsulosina o terazosina suministrados en altas dosis luego de la co-administración de Levitra® durante 14 días o menos: un número considerable de los sujetos presentó hipotensión (a veces, sintomática).

Levitra_CCDS 17


BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO. DIRECTORADISANMAT
14 de 30
III-2018-4009-APN-DERMA/AMMAT

Entre los 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 $C_{m\acute{a}x}$ simultáneamente que cuando las dosis fueron administradas a $C_{m\acute{a}x}$ separadas por 6 horas. Como los estudios se basaron en un ajuste forzado de los alfabloqueantes hasta alcanzar dosis altas (no se había estabilizado en el tratamiento de alfabloqueantes a los voluntarios sanos con anterioridad), es probable que estos resultados posean muy poca relevancia clínica.

Se han realizado tres estudios de interacción con Levitra® comprimidos recubiertos entre pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) que seguían una terapia estable con alfa bloqueantes con alfuzosina, 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.

Se administró Levitra® comprimidos recubiertos, 5 mg ó 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 Levitra® comprimidos recubiertos 4 horas después de alfuzosina. Dos pacientes, uno al que se administró Levitra® comprimidos recubiertos 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 mmHg. No se observaron casos de presión arterial sistólica en bipedestación < 85 mmHg 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 sobre pacientes con HPB, cuando se administró Levitra® 10 mg o Levitra® 20 mg junto con 0,4 mg o 0,8 mg de tamsulosina, no se advirtió ningún descenso de la presión arterial sistólica en bipedestación por debajo de 85 mm Hg. En función de estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de tamsulosina y Levitra®.

Cuando se aplicó Levitra® 5 mg, al mismo tiempo que 5 mg o 10 mg de terazosina, uno de 21 pacientes presentó una hipotensión postural sintomática. No se observó hipotensión cuando el intervalo entre la administración de Levitra® 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 Levitra®

Levitra_CCDS 17


BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
IF 2718-4403540-0-APN-DERIVAMM-AT
MATRICULA PR 15 de 00

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. Si el paciente se encuentra estabilizado con el tratamiento alfabloqueante, se empezará con la dosis más baja recomendada, 5 mg de Levitra®. Levitra® puede administrarse en cualquier momento junto con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes, se planteará un intervalo entre la administración de éstos y Levitra® si se prescriben concomitantemente (ver "PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS").

En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de comprimidos recubiertos de Levitra®, debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante a la dosis inferior. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede verse asociado con un descenso adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluyendo vardenafil.

RIOCIGUAT

Los modelos animales mostraron un efecto sistémico aditivo que reduce la presión sanguínea cuando se combinaba sildenafil o vardenafil con riociguat. El aumento de la dosis de sildenafil o vardenafil resultó en una disminución mayor que proporcional en la presión sanguínea sistémica en algunos casos.

En un estudio de exploración, las dosis únicas de riociguat administradas a pacientes con hipertensión pulmonar arterial (HAP) tratados con sildenafil mostraron efectos hemodinámicos aditivos. Se observó una tasa mayor de interrupción, predominantemente debido a hipotensión, en pacientes con HAP tratados con una combinación de sildenafil y riociguat en comparación con aquellos tratados solamente con sildenafil.

Está contraindicado el uso concomitante de Levitra® con riociguat, un estimulador del sGC (ver "CONTRAINDICACIONES").

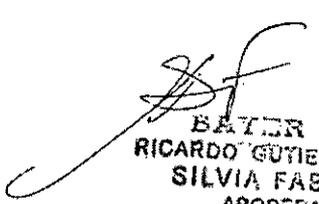
OTROS

Digoxina: se demostró la ausencia de interacción farmacocinética cuando se coadministró Levitra® 20 mg comprimidos recubiertos con 0,375 mg de digoxina en estado estacionario a lo largo de 14 días. No existen indicios de que la farmacocinética del vardenafil resulte alterada por la administración conjunta de digoxina.

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

Ranitidina: La biodisponibilidad de Levitra® 20 mg comprimidos recubiertos no se vio afectada por la co-administración de los antagonistas H_2 , ranitidina (150 mg 2 v.d.).

Levitra_CCDS 17


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutierrez 3652 01605EHD) Munro
VERONICA A CASARO
APODERADA
#201824403540-APN-DEMA-ANMAT
MATERIALES 16 de 30
N° 3.178

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

Alcohol: Levitra® 20 mg no potenció los efectos hipotensores 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 CYP3A4, diuréticos y medicaciones para el tratamiento de la diabetes (sulfonilureas y metformina) sobre la farmacocinética de vardenafil.

Glibenclamida: no se ha demostrado ninguna interacción farmacocinética relevante al coadministrar Levitra® 20 mg comprimidos recubiertos con 3,5 mg de glibenclamida (glyburide), la biodisponibilidad de la glibenclamida no resulta afectada. No existen indicios de que la farmacocinética del vardenafil se vea afectada por la administración simultánea de glibenclamida.

Warfarina: la administración conjunta de 25 mg de warfarina y levitra® 20 mg comprimidos recubiertos no ha generado ninguna interacción farmacológica (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® 20 mg comprimidos recubiertos y 30 ó 60 mg nifedipino no produjo interacciones farmacocinéticas relevantes. El tratamiento combinado de ambos compuestos no genera interacción farmacodinámica (en comparación con el placebo, vardenafil produjo reducciones medias adicionales de la presión arterial de 5,9 mm Hg y de 5,2 mm Hg en la presión arterial sistólica y diastólica supina, respectivamente).

REACCIONES ADVERSAS

Lista tabulada de las reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas con Levitra® se resumen en la tabla que se detalla a continuación. En cada grupo de frecuencias, los efectos secundarios son presentados en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Las reacciones adversas identificadas durante la vigilancia post comercialización y para los cuales la frecuencia no se pudo estimar, se denominan "desconocidas".

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

Levitra_CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERONICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APN: DERMATANMAT
17 de 30

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones				Conjuntivitis
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema y edema alérgicos	Reacción alérgica
Trastornos psiquiátricos			Trastorno del sueño	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos	Parestesia y disestesia Somnolencia	Síncope Amnesia Convulsiones
Trastornos oculares incluidas pruebas relacionadas			Alteración de la visión Hiperemia ocular Distorsiones visuales de los colores Dolor ocular y molestias oculares Fotofobia	Aumento de la presión intraocular
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos Vértigo	
Trastornos cardíacos 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	

Levitra_CCDS 17


BAYER S.A.
 RICARDO GUTIÉRREZ 3652
 SILVIA FABRIZIO
 APCDERADA

BAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
 IF-2018-48028906-APN-DERMA/ANMAT
 18 de 30
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
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	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo incluidas pruebas relacionadas			Dolor de espalda Aumento de la creatinfosfoquinasa (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

Levitra_CCDS 17

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
IE-2018-248178340-APN-DICAM-ANMAT
APODERADO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han descrito casos aislados de infarto de miocardio (IM) en asociación temporal con el empleo de vardenafil y la actividad sexual, pero no ha sido posible determinar si el IM estuvo relacionado directamente con el vardenafil, con la actividad sexual, con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente o bien con una combinación de estos factores.

En la fase de postcomercialización, se han descrito casos aislados de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA) en asociación temporal con el empleo de inhibidores de la PDE5, incluido Levitra®. Esta patología provoca una disminución de la visión e incluso la pérdida permanente de ésta. La mayoría de estos pacientes, pero no todos, presentan 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 PDE5, con los factores de riesgo vasculares o las anomalías anatómicas subyacentes del paciente o incluso con una combinación de estos o de otros factores.

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

En la fase de post comercialización, se han descrito casos aislados de trastornos visuales incluyendo pérdida de visión (temporal o permanente) en asociación temporal con el empleo de inhibidores de la PDE5, incluido Levitra®. No es posible determinar si estos casos están relacionados directamente con el empleo de inhibidores de la PDE5, 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 uso de todos los tipos de inhibidores de la PDE5, 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.

SOBREDOSIS

En estudios de dosis única en voluntarios, se utilizó vardenafil en dosis de hasta 120 mg diarios inclusive. Las dosis únicas de más de 80 mg al día de vardenafil y dosis múltiples de hasta 40 mg de vardenafil diarios por 4 semanas fueron toleradas sin producir reacciones adversas graves.

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

Levitra_CCDS 17


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EMB) Munro
IF-2018-48102540-APN-DERMAANMAT
20 de 30
SUBDIRECTORA TÉCNICA
MATR. CUBA PROFESIONAL N° 13.119

acelere la depuración, ya que vardenafil se fija fuertemente a las proteínas plasmáticas y no se elimina significativamente a través de la orina.

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

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

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

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

PRESENTACIÓN

Levitra® 5 mg envase por 2 comprimidos recubiertos.

Levitra® 10 mg envase por 1 comprimido recubierto.

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

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30 °C.

Conservar los comprimidos en el envase original.

No utilizar este medicamento luego de la fecha de vencimiento.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer AG, Leverkusen, Alemania.

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

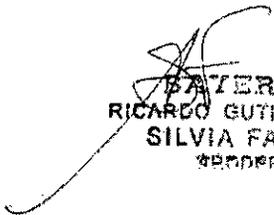
Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

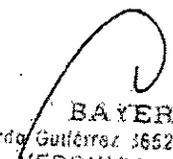
Certificado: N° 50566

Versión: CCDS17

Fecha de última revisión:


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

Levitra_CCDS 17


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

II-2018-48178340-APN-DEMANMAT
21 de 30



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-48178340-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 28 de Septiembre de 2018

Referencia: EX-2018-43793005 prospecto levitra

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.28 07:30:42 -03'00'

Federico Pastore
Asistente técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.09.28 07:30:44 -03'00'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LEVITRA®

VARDENAFIL 5, 10, 20 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Alemana

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

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

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

Si sufre cualquiera de los efectos adversos, informe a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier potencial efecto adverso no mencionado en este prospecto.

En este prospecto encontrará lo siguiente:

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

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

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

Cómo actúa Levitra®

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

2. ¿Qué debe saber antes de tomar LEVITRA®?

No tome Levitra® si usted:

- Es alérgico (hipersensible) al vardenafil o a cualquiera de los demás componentes de Levitra®. Los signos de reacción alérgica pueden incluir erupción cutánea, picazón, hinchazón de la cara o los labios y/o dificultad para respirar.

Levitra_CCDS 17


BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA


BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHU) Munro
VERÓNICA A. CASARÓ
IF-2018-44028309-APN-DGAM/ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13119

- Está tomando medicamentos que contienen nitratos como trinitrato de glicerilo para la angina o dadores de óxido nítrico como nitrito de amilo. El tomar al mismo tiempo estos medicamentos con Levitra® podría afectar gravemente su presión arterial.
- Está tomando riociguat y le han diagnosticado una enfermedad llamada hipertensión arterial pulmonar.

Advertencias y precauciones

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

- tiene problemas cardiacos, ya que tener relaciones sexuales puede suponer un riesgo para usted.
- padece latidos irregulares (arritmia cardiaca) o alguna enfermedad del corazón hereditaria que altere su electrocardiograma.
- tiene algún problema físico que afecta a la forma de su pene. Esto incluye las llamadas angulación, enfermedad de Peyronie y fibrosis cavernosa.
- tiene una enfermedad que pueda causar erecciones que no desaparezcan (priapismo). Por ejemplo, anemia falciforme, mieloma múltiple y leucemia.
- padece úlceras de estómago (también denominadas gástricas o pépticas).
- padece algún trastorno hemorrágico (como hemofilia).
- está usando otros tratamientos para problemas de erección.
- está tomando ritonavir o indinavir, medicamentos para el VIH.
- está tomando ketoconazol o itraconazol, medicamentos antifúngicos.
- tiene un problema grave en el hígado o en el corazón.
- se está sometiendo a diálisis renal.
- ha sufrido recientemente un accidente cerebrovascular o ataque cardiaco.
- tiene o ha tenido presión arterial baja.
- tiene antecedentes familiares de patología ocular degenerativa (como retinitis pigmentosa).
- ha tenido alguna vez una afección que involucre pérdida de la visión debido al daño del nervio óptico a causa de un suministro de sangre insuficiente, conocida como neuropatía óptica isquémica no arterítica (NOIANA).
- experimenta disminución o pérdida de la visión de forma repentina; deje de tomar Levitra® y consulte a su médico inmediatamente.

Niños y adolescentes:

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

Levitra® no debe utilizarse en mujeres.

Otros medicamentos y LEVITRA®

Levitra_CCDS 17


BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 SILVIA FABRIZIO
 APODERADA


BAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHU) Munro
 VERÓNICA A. CÁSARO
 APODERADA
 IF-2018-48028206-APN-DEBIA-MAT
 MATRICULA PROFESIONAL N° 13.118
 25 de 30

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

Algunos medicamentos pueden causar problemas, en especial los siguientes:

- Nitratos, medicamentos para la angina o donantes de óxido nítrico, como el nitrito de amilo. El tomar al mismo tiempo estos medicamentos con Levitra® podría afectar gravemente su presión arterial. Hable con un médico antes de tomar Levitra®.
- Medicamentos para el tratamiento de arritmias, como quinidina, procainamida, amiodarona o sotalol. Hable con un médico antes de tomar Levitra®.
- Ritonavir o indinavir, medicamentos para el VIH. Hable con un médico antes de tomar Levitra®.
- Ketoconazol o itraconazol, medicamentos antifúngicos. Hable con un médico antes de tomar Levitra®.
- Eritromicina, claritromicina u otros antibióticos macrólidos. Hable con un médico antes de tomar Levitra®.
- Alfabloqueantes, un tipo de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión arterial y el aumento de tamaño de la próstata (como la hiperplasia benigna de próstata). Hable con un médico antes de tomar Levitra®.
- Riociguat, un tipo de medicamento utilizado para tratar la hipertensión arterial en las arterias que transportan la sangre desde el corazón a los pulmones. Tomar este medicamento con Levitra® podría afectar gravemente la presión sanguínea. Hable con su médico antes de tomar Levitra®.

LEVITRA® con alimentos y bebidas

- Puede tomar Levitra® con o sin alimentos, pero preferentemente no después de una comida copiosa o alta en contenido graso, ya que esto podría retardar su efecto.
- No beba jugo de pomelo cuando tome Levitra®. Esto puede interferir con el efecto normal del medicamento.
- El alcohol puede empeorar los problemas de erección.

Embarazo, lactancia y fertilidad

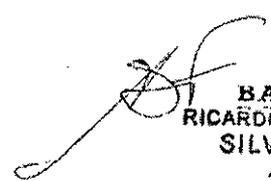
Levitra® no debe utilizarse en mujeres.

Conducción y uso de maquinaria

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

3. ¿Cómo tomar LEVITRA®?

Levitra_CCDS 17


BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 'B1805HDJ' Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119

IF-2018-44025406-APN-DEMANMAT
26 de 30

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

La dosis inicial recomendada es un comprimido recubierto de Levitra® 10 mg tomado cuando sea necesario, unos 25 a 60 minutos antes de la actividad sexual.

En base a la eficacia y tolerabilidad, es posible aumentar la dosis a 20 mg de vardenafil (un comprimido recubierto de 20 mg) o disminuirla a 5 mg de vardenafil (un comprimido recubierto de 5 mg).

La dosis máxima recomendada para Levitra® comprimidos recubiertos es de 20 mg (un comprimido recubierto de 20 mg) una vez al día.

Ingiera un comprimido con un vaso de agua.

No utilice Levitra® más de una vez al día.

Si toma más Levitra® del que debiera

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

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

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

4. Posibles efectos adversos*

*Efectos adversos de todos los ensayos clínicos con Comprimidos Recubiertos de Levitra® y Comprimidos Orodispersibles de Levitra®.

Todos los estudios clínicos:

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

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

- dolor de cabeza

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 persona de cada 10

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

Levitra_CCDS 17


BAYER S.A.
RICARDO GÜTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA


BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULO PROFESIONAL N° 13.119
IF-2018-44078306-APN-DERIVANMAT
27 de 30

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 persona de cada 100

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

Raros: pueden afectar hasta 1 persona de cada 1.000

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

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

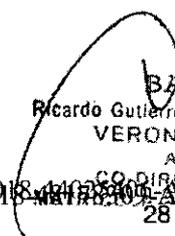
- Pérdida parcial de la visión de forma repentina, temporal o permanente en uno o en ambos ojos.
- Disminución o pérdida repentina de la audición.

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

5. Conservación de LEVITRA®

Levitra_CCDS 17


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA


BAYER S.A.
Ricardo Gutierrez 3652 (B1605EMD) Munro
VERONICA A. CASARO
APODERADA
CO. DIBESYD. ECON. INT.
IF-2018-4402300-ATA-DE-RENTA
28 de 30

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30 °C.

Conservar los comprimidos en el envase original.

No utilizar este medicamento luego de la fecha de vencimiento.

6. Contenido del envase y otra información

Composición de LEVITRA®

Levitra® 5 mg

Cada comprimido recubierto contiene Monoclorhidrato trihidratado de vardenafil 5,926 mg (correspondiente a 5 mg de vardenafil)

Levitra® 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Monoclorhidrato trihidratado de vardenafil 11,852 mg (correspondiente a 10 mg de vardenafil)

Levitra® 20 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Monoclorhidrato trihidratado de vardenafil 23,705 mg (correspondiente a 20 mg de vardenafil)

Los excipientes adicionales son: Crospovidona, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, macrogol 400, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo csp.

Contenido del envase

Levitra® 5 mg envase por 2 comprimidos recubiertos.

Levitra® 10 mg envase por 1 comprimido recubierto.

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

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página

Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT

responde 0800-333-1234

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer AG, Leverkusen, Alemania.

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

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: N° 50566

Levitra_CCDS 17

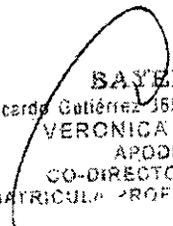

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA


BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA A. CASARÓ
APODERADA
IF-2018-48028506-APN-DERIVANMAT
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119
25 de 30

Versión: CCPI 17

Fecha de última revisión:


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA


BAYER S.A.
Ricardo Gutierrez 3652 (B1605EH) Munro
VERONICA A CASARO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119

Levitra_CCDS 17

IF-2018-48028306-APN-DERIVANMAT
30 de 30



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-48178309-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 28 de Septiembre de 2018

Referencia: EX-2018-43793005 inf paciente levitra.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.28 07:30:25 -03'00'

Federico Pastore
Asistente técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.09.28 07:30:26 -03'00'