

LEVITRA[®]

cloridrato de vardenafila

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Levitra[®] é apresentado na forma de comprimidos revestidos, nas dosagens de 5 mg em embalagens com 1, 2 ou 4 comprimidos, 10 mg e 20 mg, em embalagens com 4, 8 ou 12 comprimidos. As dosagens de 10 mg e 20 mg são apresentadas também em embalagens com 1 e 2 comprimidos.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Levitra[®] 5 mg: cada comprimido revestido contém 5 mg de vardenafila (5,926 mg de cloridrato de vardenafila triidratado).

Levitra[®] 10 mg: cada comprimido revestido contém 10 mg de vardenafila (11,852 mg de cloridrato de vardenafila triidratado).

Levitra[®] 20 mg: cada comprimido revestido contém 20 mg de vardenafila (23,705 mg de cloridrato de vardenafila triidratado).

Componentes inertes: crospovidona, estearato de magnésio, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, macrogol 400, hipromelose, dióxido de titânio, óxido férrico e óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Levitra[®] é indicado para pacientes com disfunção erétil, isto é, incapacidade de alcançar ou manter suficiente ereção do pênis para obter uma relação sexual satisfatória. Levitra[®] deve ser ingerido no máximo uma vez por dia, cerca de 25 a 60 minutos antes da atividade sexual. O tempo para início do efeito varia ligeiramente de pessoa para pessoa, mas normalmente ocorre entre 10 e 60 minutos após sua administração. Nos estudos clínicos realizados, a vardenafila mostrou-se eficaz quando administrada até 4 a 5 horas antes da relação sexual. Todavia, para que a resposta ao tratamento seja obtida, é necessário que exista estímulo sexual.

Manter o medicamento em temperatura ambiente, na sua embalagem original. O prazo de validade está indicado na embalagem do produto. Não utilize o medicamento se ele estiver com o prazo de validade vencido, pois isto pode ser prejudicial para a sua saúde.

Levitra[®] não é indicado para uso em mulheres e crianças (abaixo de 16 anos).

Não existem cuidados especiais de administração se o medicamento for utilizado conforme a prescrição médica.

Siga a orientação médica, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

As reações adversas mais comuns são: dor de cabeça, vermelhidão da face, má digestão, náuseas, tontura e rinite. Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Levitra[®] pode ser tomado junto com a refeição ou fora dela.

O medicamento é contra-indicado a pessoas com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente de Levitra[®], a pacientes que estejam recebendo tratamento concomitante com medicamentos para angina do peito contendo nitratos ou substâncias doadoras de óxido nítrico, como propatilnitrato, nitroglicerina, isossorbida e a pacientes em tratamento para a AIDS com indinavir ou ritonavir e outros. Também não é recomendado a pacientes com doenças graves do fígado, dos rins, do coração e da circulação, pacientes com doença hereditária nos olhos denominada retinite pigmentosa, assim como a pacientes com pressão baixa (pressão arterial máxima abaixo de 90 mmHg), com problemas de coagulação do sangue ou que tiveram infarto ou derrame cerebral nos últimos 6 meses. Pacientes que também estejam sendo tratados com cetozonazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina e alfa-bloqueadores não devem ultrapassar a dose máxima de 5 mg. Levitra[®] não deve ser administrado a pacientes tomando doses maiores que 200 mg de cetozonazol ou de itraconazol. Pacientes com alterações do funcionamento do coração (prolongamento congênito do intervalo QT) e pacientes que estejam tomando medicamentos antiarrítmicos como quinidina, procainamida, amiodarona ou sotalol devem evitar

tomar vardenafila. Levitra® não deve ser administrado a pacientes com distúrbios hemorrágicos ou com úlcera péptica ativa significativa. Portanto, Levitra® somente deve ser administrado a tais pacientes após cuidadosa avaliação do risco/benefício. Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes de iniciar ou durante o tratamento.

Não se sabe se o medicamento altera a capacidade de dirigir automóveis ou operar máquinas.

Não tome remédio sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a saúde.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A ereção do pênis é um processo hemodinâmico baseado no relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso e das respectivas arteríolas. Durante o estímulo sexual, as terminações nervosas do corpo cavernoso liberam óxido nítrico (NO), ativando a enzima guanilato-ciclase, o que resulta no aumento do nível de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) no corpo cavernoso. Isso, por sua vez, desencadeia o relaxamento do músculo liso, permitindo o aumento do influxo de sangue no pênis.

O nível efetivo de GMPc depende por um lado da taxa de síntese via guanilato-ciclase e, por outro, da taxa de degradação das fosfodiesterases (PDEs) hidrolisadoras de GMPc.

A PDE predominante no corpo cavernoso humano é a fosfodiesterase de tipo 5 (PDE5), específica para GMPc.

Ao inibir a PDE5, a enzima responsável pela degradação de GMPc no corpo cavernoso, a vardenafila potencialmente eleva o efeito do NO endógeno liberado localmente no corpo cavernoso em função da estimulação sexual. A inibição de PDE5 pela vardenafila conduz à elevação dos níveis de GMPc no corpo cavernoso, resultando em relaxamento da musculatura lisa e influxo de sangue no corpo cavernoso.

Portanto, a vardenafila potencializa a resposta natural à estimulação sexual.

Estudos em preparados enzimáticos purificados mostraram que vardenafila é um inibidor altamente seletivo e muito potente da PDE5, com IC_{50} de 0,7 nM para PDE5 humana.

O efeito inibidor de vardenafila é mais potente sobre a PDE5 que sobre outras fosfodiesterases conhecidas (>15 vezes que sobre PDE6, >130 vezes que sobre PDE1, >300 vezes que sobre PDE11 e >1.000 vezes que sobre PDE2, 3, 4, 7, 8, 9 e 10). *In vitro*, vardenafila causa elevação de GMPc no corpo cavernoso humano isolado, resultando em relaxamento muscular.

Em coelhos conscientes, vardenafila causa ereção peniana dependente da síntese endógena de óxido nítrico, sendo potencializado por doadores de óxido nítrico.

Efeitos sobre a resposta erétil

Em um estudo de Rigiscan controlado por placebo, 20 mg de vardenafila produziram em alguns homens ereções suficientes para a penetração ($\geq 60\%$ de rigidez por Rigiscan) já após 15 minutos. A resposta geral desses indivíduos a vardenafila tornou-se estatisticamente significativa em comparação com placebo aos 25 minutos após a administração.

Em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em homens com disfunção erétil, avaliou-se o menor tempo de ação de vardenafila, a partir de sua administração, para se obter ereção percebida como suficiente para penetração e relação sexual concluída com sucesso. A porcentagem de homens que concluíram a relação sexual com sucesso após receber doses de 10 ou 20 mg de vardenafila foi maior em comparação ao placebo ($p < 0,025$), com início de ação ≥ 10 minutos e ≥ 11 minutos, respectivamente.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, vardenafila é absorvida rapidamente. A C_{max} já pode ser atingida após 15 minutos; em 90% dos casos a C_{max} é atingida em 30 a 120 minutos (média: 60 minutos) após administração oral em jejum.

Devido ao considerável efeito de primeira passagem, a biodisponibilidade oral absoluta média é de aproximadamente 15%.

Após administração oral de vardenafila, a AUC e a C_{max} aumentam quase proporcionalmente à dose em toda a faixa de dosagem recomendada (5-20 mg).

Quando se ingere vardenafila com uma refeição altamente gordurosa (contendo 57% de gordura) a taxa de absorção é reduzida, com um aumento de T_{max} de 60 minutos e uma redução média de

20% na $C_{\text{máx}}$. A AUC de vardenafila não foi afetada. Após uma refeição normal (contendo 30% de gordura), nenhum dos parâmetros farmacocinéticos de vardenafila ($C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$ e AUC) foi afetado. Tendo em vista estes resultados, vardenafila pode ser ingerida com ou sem alimentos.

Distribuição

O volume de distribuição médio no estado de equilíbrio (V_{ss}) de vardenafila é de 208 l, indicando distribuição nos tecidos.

A vardenafila e seu principal metabólito circulante (M1) ligam-se em alto grau às proteínas plasmáticas (aproximadamente 95% da droga original ou de M1). Essa ligação protéica é reversível e independe das concentrações medicamentosas totais.

Constatou-se em medições de vardenafila no sêmen de indivíduos sadios 90 minutos após a administração que não mais de 0,00012% da dose administrada pode aparecer no sêmen dos pacientes.

Metabolismo

A vardenafila é metabolizada predominantemente pelas enzimas hepáticas por meio do CYP3A4, com alguma contribuição das isoformas CYP3A5 e CYP2C9.

A meia-vida de eliminação média ($t_{1/2}$) é de aproximadamente 4-5 horas.

Em humanos, o principal metabólito circulante (M1) resulta da desetilação da parte piperazínica de vardenafila e é susceptível de metabolismo subsequente. A meia-vida de eliminação plasmática do metabólito M1 é de aproximadamente 4 horas, comparável à da droga original.

Partes do M1 aparecem na circulação sistêmica em forma de conjugado glicurônico (ácido glicurônico).

A concentração plasmática de M1 não-glicuronizado é de aproximadamente 26% da do composto original. O metabólito M1 apresenta um perfil de seletividade de fosfodiesterase similar à de vardenafila e uma potência inibidora de PDE5 *in vitro* de aproximadamente 28% em comparação com a vardenafila, resultando numa contribuição de aproximadamente 7% para a eficácia.

Excreção

A depuração corporal total de vardenafila é de 56 l/h, resultando numa meia-vida terminal de aproximadamente 4-5 horas.

Após administração oral, vardenafila é excretada em forma de metabólitos predominantemente nas fezes (aproximadamente 91-95% da dose administrada por via oral) e em menor extensão na urina (aproximadamente 2-6% da dose administrada por via oral).

Farmacocinética em populações especiais

Idosos (acima de 65 anos)

A depuração hepática de vardenafila em voluntários idosos saudáveis (65 anos ou mais) foi menor que a observada em voluntários mais jovens (45 anos ou menos). Na média, homens idosos apresentaram uma AUC 52% maior que homens jovens, valor que se enquadra na variabilidade observada em estudos clínicos. Não se observaram diferenças totais de eficácia ou segurança entre indivíduos idosos e jovens nos estudos clínicos controlados por placebo.

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal leve ($\text{CLcr} > 50\text{-}80$ ml/min) a moderada ($\text{CLcr} > 30\text{-}50$ ml/min), a farmacocinética de vardenafila foi similar à do grupo de controle com função renal normal. Em voluntários com insuficiência renal grave ($\text{CLcr} < 30$ ml/min), a AUC média aumentou em 21% e a $C_{\text{máx}}$ média diminuiu em 23% em comparação com voluntários sem insuficiência renal. Não se observou correlação estatisticamente significativa entre depuração de creatinina e exposição plasmática a vardenafila (AUC e $C_{\text{máx}}$).

Não se estudou a farmacocinética de vardenafila em pacientes com necessidade de diálise.

Insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (*Child-Pugh A e B*), a depuração de vardenafila foi reduzida na proporção do grau de insuficiência hepática.

Em pacientes com insuficiência hepática leve (*Child-Pugh A*), a AUC e a $C_{\text{máx}}$ de vardenafila elevaram-se pelo fator 1,2 (a AUC em 17%, a $C_{\text{máx}}$ em 22%) em comparação com indivíduos de controle saudáveis.

Em pacientes com insuficiência hepática moderada (*Child-Pugh B*), a AUC de vardenafila elevou-se pelo fator 2,6 (160%) e a $C_{\text{máx}}$ pelo fator 2,3 (130%) em comparação com indivíduos de controle saudáveis.

Não se estudou a farmacocinética de vardenafila em pacientes com insuficiência hepática grave (*Child-Pugh C*).

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade na reprodução não revelaram riscos especiais para humanos.

INDICAÇÕES

Tratamento da disfunção erétil (incapacidade de alcançar ou manter suficiente ereção do pênis para um desempenho sexual satisfatório).

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula (princípio ativo ou componentes inertes).

Os inibidores da PDE5 podem potencializar os efeitos hipotensivos dos nitratos, de acordo com os efeitos inibidores da PDE na via óxido nítrico/GMPc.

Conseqüentemente, vardenafila é contra-indicada a pacientes em tratamento concomitante com nitratos ou doadores de óxido nítrico (*vide* "Interações Medicamentosas e Outras Formas de Interação").

É contra-indicado o uso concomitante de vardenafila e inibidores de protease do HIV, como indinavir ou ritonavir, uma vez que estes são potentes inibidores do citocromo CYP3A4.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Levitra® não é indicado para uso em mulheres e crianças.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar qualquer tratamento para disfunção erétil, o médico deve avaliar a condição cardiovascular de seus pacientes, já que existe um determinado risco cardíaco associado à atividade sexual. A vardenafila tem propriedades vasodilatadoras que podem causar reduções leves e transitórias da pressão arterial. Pacientes com obstrução do fluxo ventricular esquerdo, como estenose aórtica e estenose subaórtica hipertrófica idiopática podem ser sensíveis à ação de vasodilatadores, inclusive os inibidores da fosfodiesterase do tipo 5.

Em geral, os agentes para o tratamento da disfunção erétil não devem ser utilizados em homens para os quais a atividade sexual não é recomendada por motivo da sua condição cardiovascular subjacente.

O efeito de Levitra® no intervalo QT foi estudado em 59 homens saudáveis. Doses terapêuticas (10 mg) e doses supratrapêuticas (80 mg) de Levitra® produziram aumentos no intervalo QTc (*vide* "Propriedades Farmacocinéticas"). Um estudo pós-comercialização, para avaliar o efeito da combinação de vardenafila com outra substância de efeito comparável no intervalo QT, mostrou um efeito aditivo, quando comparado aos efeitos das substâncias isoladas (*vide* "Propriedades Farmacocinéticas"). Estas observações devem ser consideradas na decisão clínica de prescrever Levitra® a pacientes com histórico de prolongamento QT ou aos que tomam medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT. Pacientes que tomam medicamentos antiarrítmicos Classe IA (por exemplo, quinidina e procainamida) ou Classe III (por exemplo, amiodarona e sotalol) ou aqueles com prolongamento congênito do intervalo QT devem evitar tomar Levitra®.

Em geral, os agentes para o tratamento da disfunção erétil devem ser utilizados com cuidado em pacientes com deformações anatômicas do pênis (como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie) ou em pacientes com condições que possam predispor ao priapismo (como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

A segurança e a eficácia da associação da vardenafila com outros tratamentos para a disfunção erétil não foram estudadas. Portanto, o uso destas associações não é recomendado.

A segurança da vardenafila não foi estudada nos seguintes subgrupos de pacientes, para os quais não se recomenda o seu uso até que informações adicionais estejam disponíveis: pacientes portadores de insuficiência hepática grave, doença renal terminal que requeira diálise, hipotensão (pressão arterial sistólica em repouso < 90 mmHg), histórico recente (nos últimos 6 meses) de acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio, angina do peito instável e doenças hereditárias degenerativas da retina conhecidas, como por exemplo, retinite pigmentosa.

Há relatos de perda temporária da visão e de casos de neuropatia óptica isquêmica não-arterítica associados à ingestão de Levitra® e de outros inibidores de PDE5. O paciente deve ser alertado para, em casos de súbita perda de visão, suspender a ingestão de Levitra® e consultar imediatamente um médico (*vide* “Reações Adversas”).

O uso concomitante de vardenafila e alfa-bloqueadores pode causar hipotensão sintomática em alguns pacientes, o que é coerente com os efeitos vasodilatadores dos alfa-bloqueadores e da vardenafila (*vide* “Reações Adversas”). O uso associado só deverá ser iniciado se o paciente estiver estável na terapia com o alfa-bloqueador (*vide* “Interações medicamentosas e outras formas de interação”). Em pacientes estáveis sob terapia com alfa-bloqueadores, deve-se iniciar vardenafila na dose mais baixa recomendada, de 5 mg. Em conjunto com tansulosina, vardenafila pode ser administrada a qualquer momento. Quando vardenafila for prescrita concomitantemente com outros alfa-bloqueadores, deve-se considerar um intervalo de tempo entre as administrações (*vide* “Interações medicamentosas e outras formas de interação”). Em pacientes que já estejam em tratamento com dose otimizada de vardenafila, a terapia com alfa-bloqueadores deverá ser iniciada com dose mínima. Em pacientes tratados com inibidor de PDE5, inclusive vardenafila, o aumento escalonado da dose de alfa-bloqueador poderá associar-se com redução adicional da pressão arterial.

O uso concomitante de inibidores potentes do citocromo P450 3A4 (CYP3A4), como cetoconazol, itraconazol, indinavir ou ritonavir pode produzir aumento considerável dos níveis plasmáticos da vardenafila. Em associação com eritromicina, claritromicina, cetoconazol ou itraconazol não se deve exceder uma dose máxima de 5 mg. A vardenafila não deve ser administrada com doses de cetoconazol e de itraconazol maiores que 200 mg (*vide* “Posologia e Modo de Administração”, “Interações Medicamentosas e Outras Formas de Interação”). É contra-indicado o uso concomitante com indinavir ou ritonavir, os quais são potentes inibidores do CYP3A4 (*vide* “Posologia e Modo de Administração”, “Contra-Indicações”, “Interações Medicamentosas e Outras Formas de Interação”).

Não se administrou vardenafila a pacientes com distúrbios hemorrágicos ou com úlcera péptica ativa significativa; portanto, somente se deve administrá-la a tais pacientes após cuidadosa avaliação do risco/benefício.

Estudos em seres humanos revelaram que a vardenafila não altera o tempo de sangramento quando administrada isoladamente ou em associação com o ácido acetilsalicílico.

Estudos *in vitro* com plaquetas humanas indicam que a vardenafila isolada não inibe a agregação plaquetária induzida por uma série de agonistas plaquetários. Observou-se um pequeno aumento (dependente da concentração) do efeito antiagregante do nitroprussiato de sódio, um doador de óxido nítrico, com concentrações supratrapéuticas de vardenafila.

A associação de heparina com vardenafila não afetou o tempo de sangramento em ratos, porém essa interação não foi estudada em seres humanos.

Habilidade para dirigir veículos ou operar máquinas

O paciente deve estar ciente de sua resposta ao Levitra® antes de dirigir ou operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO

Inibidores do citocromo P450

A vardenafila é metabolizada principalmente por meio das enzimas hepáticas, pelo citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, com uma certa contribuição das isoformas CYP3A5 e CYP2C. Por isso, os inibidores dessas enzimas podem reduzir a depuração da vardenafila.

A cimetidina (400 mg, duas vezes por dia), um inibidor inespecífico do citocromo P450, não teve efeito sobre a biodisponibilidade (AUC) nem sobre a concentração máxima (C_{max}) da vardenafila, quando administrada concomitantemente com a vardenafila (20 mg) em voluntários sadios.

A eritromicina (500 mg, três vezes por dia), um inibidor do CYP3A4, provocou um aumento de 4 vezes (300%) na AUC e de 3 vezes (200%) na C_{max} da vardenafila quando administrada simultaneamente com a vardenafila (5 mg) em voluntários sadios.

O cetoconazol (200 mg), um potente inibidor do CYP3A4, provocou um aumento de 10 vezes (900%) na AUC e de 4 vezes (300%) na C_{max} da vardenafila quando administrado simultaneamente com a vardenafila (5 mg) em voluntários sadios.

A co-administração de vardenafila (10 mg) e de um inibidor da protease do HIV, o indinavir (800 mg, três vezes por dia), resultou em aumento de 16 vezes (1.500%) no valor da AUC da vardenafila e de 7 vezes (600%) no valor da C_{max} da vardenafila. Após 24 horas da co-administração, os níveis plasmáticos de vardenafila foram de aproximadamente 4% do nível plasmático máximo de vardenafila (C_{max}).

O ritonavir (600 mg, duas vezes por dia) ocasionou aumento de 13 vezes na C_{max} e aumento de 49 vezes na AUC₀₋₂₄ de vardenafila na administração concomitante com vardenafila 5 mg. A interação é consequência do bloqueio do metabolismo hepático de Levitra® pelo ritonavir, um inibidor altamente potente do CYP3A4, que inibe também o CYP2C9. O ritonavir prolongou significativamente a meia-vida de Levitra® para 25,7 horas.

O uso concomitante de inibidores potentes do citocromo P450 3A4 (CYP3A4), como cetoconazol, itraconazol, indinavir ou ritonavir, pode provocar um aumento considerável dos níveis plasmáticos de vardenafila. Não se deve exceder uma dose máxima de 5 mg quando usada em combinação com eritromicina ou claritromicina (*vide* “Advertências e Precauções”).

Não se deve ultrapassar uma dose máxima de 5 mg quando usada em associação com cetoconazol ou itraconazol. A vardenafila não deve ser administrada com doses de cetoconazol ou itraconazol maiores que 200 mg (*vide* “Advertências e Precauções”, “Posologia e Modo de Administração”). É contra-indicado o uso concomitante com indinavir ou ritonavir, potentes inibidores do CYP3A4 (*vide* “Posologia e Modo de Administração”, “Advertências e Precauções”, “Contra-Indicações”).

O nicorandil é um híbrido de abridor dos canais de cálcio e nitrato. Devido ao seu teor de nitrato, o produto tem potencial para interação séria com vardenafila.

Nitratos e doadores de óxido nítrico

Em um estudo com 18 homens sadios não se observou potencialização do efeito hipotensor da nitroglicerina sublingual (0,4 mg) quando se administrou vardenafila (10 mg) em intervalos de tempos variáveis (de 24 h até 1 h) antes da dose de nitroglicerina.

Em indivíduos sadios de meia-idade, o efeito redutor da pressão arterial dos nitratos por via sublingual (0,4 mg), administrados 1 e 4 horas após 20 mg de vardenafila, foi potencializado. Esses efeitos não foram observados com a ingestão de 20 mg de vardenafila 24 horas antes da nitroglicerina.

Entretanto, não há informações sobre os possíveis efeitos hipotensores da vardenafila quando administrada a pacientes em associação com nitratos. Logo, seu uso concomitante é contra-indicado (*vide* “Contra-Indicações”).

Outros

A administração concomitante de vardenafila (20mg) e glibenclamida não afetou a biodisponibilidade relativa da glibenclamida (não houve efeito sobre a AUC e sobre a C_{max} da glibenclamida). Não houve evidência de alteração na farmacocinética da vardenafila pela co-administração da glibenclamida.

Não se observou nenhuma interação farmacocinética e farmacodinâmica (tempo de protrombina e fatores de coagulação II, VII e X) na co-administração de varfarina (25 mg) e vardenafila (20 mg). A farmacocinética da vardenafila não foi afetada pela co-administração da varfarina.

Não se demonstrou nenhuma interação farmacocinética relevante na co-administração de vardenafila (20 mg) e nifedipino (30 ou 60 mg). O tratamento associado de vardenafila e nifedipino não causou interações farmacodinâmicas (em comparação com placebo, a vardenafila induziu reduções adicionais médias de 5,9 mmHg e 5,2 mmHg na pressão arterial sistólica e diastólica supina, respectivamente).

Alfa-bloqueadores

Tendo em vista que a monoterapia com alfa-bloqueadores pode causar expressiva redução da pressão arterial, especialmente hipotensão postural e síncope, foram realizados estudos de interação com a vardenafila.

Em dois estudos de interação realizados em voluntários sadios normotensos após titulação forçada dos alfa-bloqueadores tansulosina ou terazosina até doses elevadas por 14 dias ou menos, constatou-se hipotensão (em alguns casos sintomática) após co-administração de Levitra® em um número significativo de indivíduos. Entre os indivíduos tratados com terazosina, observou-se a hipotensão (pressão arterial sistólica inferior a 85 mmHg em posição ereta) com maior frequência quando se administravam Levitra® e terazosina de modo a atingir C_{max} simultânea do que quando a administração era feita de modo a separar as C_{max} por 6 horas. Como esses estudos foram realizados em voluntários sadios após titulação forçada do alfa-bloqueador até doses elevadas (os indivíduos não estavam estáveis à terapia com alfa-bloqueadores), podem ter relevância clínica limitada.

Realizaram-se estudos de interação com Levitra® em pacientes com hiperplasia prostática benigna (HPB) sob terapia estável com tansulosina ou terazosina. Quando se administrou Levitra® em doses de 5, 10 ou 20 mg sobre uma base de terapia estável com tansulosina, não ocorreu redução adicional máxima média relevante de pressão arterial. Quando se administrou Levitra® 5 mg simultaneamente com tansulosina 0,4 mg, 2 entre 21 pacientes apresentaram pressão arterial sistólica em posição ereta inferior a 85 mmHg. Quando se administraram Levitra® 5 mg e tansulosina com intervalo de 6 horas entre ambos, 2 entre 21 pacientes apresentaram pressão arterial sistólica em posição ereta inferior a 85 mmHg. Em um estudo subsequente em pacientes com HPB, não ocorreram casos de pressão arterial sistólica inferior a 85 mmHg em posição ereta na administração de Levitra® 10 mg e 20 mg simultaneamente com tansulosina 0,4 ou 0,8 mg. Quando se administrou Levitra® 5 mg simultaneamente com terazosina 5 ou 10 mg, um dentre 21 pacientes apresentou hipotensão postural sintomática. Não se observou hipotensão quando se administraram Levitra® 5 mg e terazosina com intervalo de 6 horas entre ambos. Isto deve ser levado em conta na decisão sobre o estabelecimento de um intervalo entre as administrações.

Um tratamento concomitante só deve ser iniciado se o paciente estiver estável em sua terapia com alfa-bloqueador. Em pacientes estáveis sob terapia de alfa-bloqueador, Levitra® deve ser iniciado com a mínima dose inicial recomendada, de 5 mg. Levitra® pode ser administrado com tansulosina a qualquer momento. Com outros alfa-bloqueadores deve-se considerar um intervalo de tempo em caso de prescrição concomitante de Levitra® (*vide* “Advertências e precauções”).

Quando se co-administrou digoxina (0,375 mg) no estado de equilíbrio com vardenafila (20 mg) durante 14 dias, em dias alternados, não se evidenciou nenhuma interação farmacocinética. Não houve evidência de que a farmacocinética da vardenafila seja alterada pela co-administração de digoxina.

Doses únicas de Maalox® (antiácido, hidróxido de magnésio/hidróxido de alumínio) não tiveram influência sobre a biodisponibilidade (AUC) ou a concentração máxima (C_{max}) da vardenafila.

A biodisponibilidade da vardenafila (20 mg) não foi afetada pela co-administração dos antagonistas de H_2 ranitidina (150 mg, duas vezes por dia) e cimetidina (400 mg, duas vezes por dia).

A vardenafila (10 mg e 20 mg) não influenciou o tempo de sangramento quando administrada isoladamente ou em associação com doses baixas de ácido acetilsalicílico (81 mg, duas vezes por dia).

A vardenafila (20 mg) não potencializou o efeito hipotensor do álcool (0,5 g/kg de peso corporal). A farmacocinética da vardenafila não foi alterada.

Os dados de investigações farmacocinéticas populacionais de fase III não revelaram efeitos significativos de ácido acetilsalicílico, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), betabloqueadores, inibidores fracos do CYP3A4, diuréticos e medicamentos para o tratamento do diabetes (sulfoniluréias e metformina) sobre a farmacocinética da vardenafila.

Gravidez e lactação

Não aplicável

REAÇÕES ADVERSAS

A vardenafila foi administrada a mais de 9.500 pacientes nos estudos clínicos realizados em todo o mundo (Posição: Março 2004). Em geral, a vardenafila apresentou boa tolerabilidade. Os eventos adversos observados foram geralmente transitórios e de intensidade leve a moderada.

Ensaios clínicos controlados com placebo

Quando a vardenafila foi administrada conforme recomendado nos estudos clínicos controlados por placebo, observaram-se as seguintes reações adversas (Posição: Março 2004):

Reações adversas à droga, relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com vardenafila e que foram mais freqüentes com a droga do que com placebo em todos os estudos controlados com placebo que utilizaram doses de 5 mg, 10 mg e 20 mg de vardenafila.			
Sistema corpóreo	Reação adversa	vardenafila (n=3.293)	placebo (n=1.861)
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaléia	10,4%	2,0%
	Vertigem	1,6%	0,3%
Distúrbios vasculares	Rubor (incluindo ondas de calor, sensação de calor e eritema)	11,3%	0,8%
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Congestão nasal (incluindo edema de mucosas, rinite e rinorréia)	4,0%	0,3%
Distúrbios gastrintestinais	Dispepsia	2,5%	< 0,1%
	Náuseas	1,2%	0,3%

Todos os ensaios clínicos

A lista das reações adversas manifestadas durante o tratamento foi determinada de acordo com algoritmos pré-definidos. Nas categorias de freqüência, as reações adversas foram incluídas quando ocorreram no dia da última administração ou no dia seguinte de acordo com o critério abaixo:

- Raro: notas 1-2: graves de acordo com os termos críticos da OMS, e não usual na ausência de terapia com a droga.
- Pouco freqüente: notas ≥ 3 -9: importante para orientação, monitoramento e decisão de tratamento; notas ≥ 10 todos.
- Freqüente e muito freqüente: todos.

As seguintes reações adversas foram relatadas em pacientes tratados com vardenafila em todos os estudos clínicos realizados (Posição: Março 2004):

A tabela a seguir contém todas as reações adversas relatadas em todos os estudos clínicos realizados mundialmente, que correspondem aos termos críticos da OMS (merecem atenção especial pela possibilidade de associação com doenças graves) ou que podem ter outro tipo de relevância clínica:

Sistema Corpóreo	Muito freqüente $\geq 10\%$	Freqüente $\geq 1\%$ a $< 10\%$	Pouco freqüente $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$	Rara $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$
Distúrbios do sistema imunológico				Hipersensibilidade
Distúrbios psiquiátricos				Ansiedade
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaléia	Vertigem	Sonolência	Síncope Convulsão Amnésia generalizada transitória

Distúrbios oculares incl. investigações relacionadas			Aumento de lacrimejamento e alterações visuais (incl. percepção de claridade visual)	Aumento da pressão intra-ocular
Distúrbios cardíacos incl. investigações relacionadas				Angina do peito e isquemia de miocárdio
Distúrbios vasculares incl. investigações relacionadas	Rubor (incl. ondas de calor, sensação de calor, eritema)		Hipertensão (incl. aumento de pressão arterial), hipotensão (incl. redução de pressão arterial) e hipotensão ortostática	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Congestão nasal (incl. edema das mucosas, rinite e rinorréia)	Dispnéia e epistaxe	Edema de laringe
Distúrbios gastrintestinais incl. investigações relacionadas		Dispepsia e náuseas	Testes de função hepática anormais (incl. aumento das enzimas hepáticas, aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase) e GGTP aumentada	
Distúrbios cutâneos e subcutâneos			Edema facial e reação de fotossensibilidade	
Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo incl. investigações relacionadas			Dores nas costas, mialgia e aumento da creatina fosfoquinase sanguínea	Rigidez muscular
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas				Ereção aumentada (ereções prolongadas ou dolorosas) e priapismo

Pós-comercialização

Há relatos de infarto do miocárdio (IM) em associação temporal com o uso de vardenafila e a atividade sexual, mas não é possível determinar se o IM está diretamente relacionado à vardenafila, à atividade sexual, à doença cardiovascular primária do paciente ou à associação destes fatores.

Relataram-se raros casos pós-comercialização de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (NAION), uma causa de diminuição da visão com possível perda permanente da visão, de relação temporal com o uso de inibidores da fosfodiesterase do tipo 5, inclusive de Levitra®. A maioria desses pacientes, mas não todos, apresentava fatores de risco subjacentes anatômicos ou vasculares para o desenvolvimento de NAION, incluindo baixa relação *cup/disc* (*crowded disc*), idade acima de 50 anos, diabetes, hipertensão, doença arterial coronariana, hiperlipidemia e tabagismo. Não é possível determinar se esses eventos estão diretamente relacionados ao uso de inibidores da PDE5, a pacientes com fatores de risco vasculares ou alterações anatômicas subjacentes ou a uma associação desses fatores, ou ainda a outros fatores.

Há raros relatos pós-comercialização de distúrbios visuais com perda da visão (temporária ou permanente) com relação temporal com o uso de inibidores da fosfodiesterase do tipo 5, inclusive de Levitra®. Não é possível determinar se esses eventos estão diretamente relacionados ao uso de inibidores da PDE5, a pacientes com fatores de risco vasculares subjacentes ou a outros fatores.

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Dose habitual recomendada

A dose inicial recomendada é de 10 mg, administrada se necessário, cerca de 25 a 60 minutos antes da atividade sexual. Nos estudos clínicos, a vardenafila mostrou-se eficaz quando administrada até 4 a 5 horas antes da relação sexual. A frequência máxima recomendada de administração é de uma vez por dia. A vardenafila pode ser ingerida junto com alimentos ou não (*vide* “Propriedades Farmacocinéticas”). O estímulo sexual é necessário para que se obtenha a resposta natural ao tratamento (*vide* “Propriedades Farmacodinâmicas”).

Faixa de doses

A dose pode ser aumentada para 20 mg ou diminuída para 5 mg, dependendo da eficácia e da tolerabilidade.

A dose máxima recomendada é de 20 mg, uma vez por dia.

Forma de administração

Para uso oral.

Ajuste posológico e controle especial

Não aplicável

Crianças (abaixo de 16 anos)

Levitra® não é indicado para uso em crianças.

Insuficiência hepática (*vide* “Propriedades Farmacocinéticas”)

Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência hepática leve (*Child-Pugh A*).

A depuração da vardenafila apresenta-se reduzida em pacientes com insuficiência hepática moderada (*Child-Pugh B*); portanto, é recomendado utilizar a dose inicial de 5 mg, que pode ser aumentada posteriormente com base na eficácia e na tolerabilidade, até a dose máxima de 10 mg. A farmacocinética da vardenafila não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave (*Child-Pugh C*).

Insuficiência renal (*vide* “Propriedades Farmacocinéticas”)

Não é necessário ajustar a dose em pacientes com comprometimento renal leve (depuração de creatinina > 50 a 80 ml/min), moderado (depuração de creatinina > 30 a 50 ml/min) ou grave (depuração de creatinina < 30 ml/min).

A farmacocinética de vardenafila não foi estudada em pacientes sob diálise.

Medicamentos concomitantes

Pelo efeito vasodilatador dos alfa-bloqueadores e da vardenafila, o uso concomitante de vardenafila e alfa-bloqueadores pode levar a hipotensão sintomática em alguns pacientes. O tratamento concomitante só deverá ser iniciado se o paciente estiver estabilizado com o alfa-

bloqueador (*vide* “Interações medicamentosas e outras formas de interação”). Em pacientes estáveis sob terapia com alfa-bloqueadores, deve-se iniciar vardenafila na dose mais baixa recomendada, de 5 mg. Em conjunto com tansulosina, vardenafila pode ser administrada a qualquer momento. Quando vardenafila for prescrita concomitantemente com outros alfa-bloqueadores, deve-se considerar um intervalo de tempo entre as administrações (*vide* “Interações medicamentosas e outras formas de interação”). Em pacientes que já estejam em tratamento com dose otimizada de vardenafila, a terapia com alfa-bloqueadores deverá ser iniciada com dose mínima. Em pacientes tratados com inibidor de PDE5, inclusive vardenafila, o aumento escalonado da dose de alfa-bloqueador poderá associar-se com redução adicional da pressão arterial.

A dose de Levitra® pode necessitar de ajuste em pacientes tratados com certos inibidores do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir, eritromicina e claritromicina).

A dose máxima de 5 mg não deve ser ultrapassada quando usada em associação com eritromicina ou claritromicina, que são inibidores do citocromo P450 (CYP) 3A4.

A dose máxima de 5 mg não deve ser ultrapassada quando empregada em associação com cetoconazol e itraconazol, inibidores potentes do citocromo P450 (CYP) 3A4. A vardenafila não deve ser usada simultaneamente com doses de cetoconazol ou itraconazol maiores que 200 mg. É contra-indicado o uso concomitante com inibidores da protease do HIV, tais como indinavir e ritonavir, inibidores muito potentes do CYP3A4 (*vide* “Contra-Indicações”, “Advertências e Precauções”, “Interações Medicamentosas e Outras Formas de Interação”).

SUPERDOSE

A vardenafila foi avaliada em doses únicas de até 80 mg por dia, em estudos conduzidos em voluntários. Até a dose mais alta testada (80 mg por dia) foi bem tolerada, sem induzir reações adversas graves. Isso foi confirmado em um estudo com doses de 40 mg uma vez por dia administradas durante 4 semanas. Quando a dose de 40 mg foi administrada duas vezes por dia, ocorreram casos de lombalgia grave. Contudo, não se observou toxicidade muscular ou neurológica. Em casos de superdose, devem-se adotar medidas gerais de suporte conforme necessário. A diálise renal não deve acelerar a depuração da vardenafila, uma vez que esta se liga fortemente às proteínas plasmáticas, não sendo eliminada significativamente pela urina.

PACIENTES IDOSOS (acima de 65 anos)

A dose inicial de 5 mg deve ser considerada em pacientes com idade $\geq$ 65 anos.

Venda sob prescrição médica

Lote, datas de fabricação e validade: *vide* cartucho