



# Levitra<sup>®</sup>

Bayer S.A.

Comprimidos revestidos  
5 mg, 10 mg e 20 mg de cloridrato de vardenafila

Comprimidos orodispersíveis  
10 mg de cloridrato de vardenafila



## **LEVITRA®** **cloridrato de vardenafila**

### **APRESENTAÇÕES**

Levitra® é apresentado na forma de comprimidos revestidos, nas dosagens de 5 mg, 10 mg e 20 mg. A dosagem de 5 mg é apresentada em embalagem com 4 comprimidos, a dosagem de 10 mg é apresentada em embalagem com 1 comprimido e a dosagem de 20 mg é apresentada em embalagens com 2, 4 ou 8 comprimidos.

Levitra® é apresentado também na forma de comprimidos orodispersíveis, na dosagem de 10 mg em embalagens com 2 ou 4 comprimidos.

### **USO ORAL** **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

**Levitra® 5 mg comprimido revestido:** cada comprimido revestido contém 5 mg de vardenafila (5,926 mg de cloridrato de vardenafila tri-hidratado).

**Levitra® 10 mg comprimido revestido:** cada comprimido revestido contém 10 mg de vardenafila (11,852 mg de cloridrato de vardenafila tri-hidratado).

**Levitra® 20 mg comprimido revestido:** cada comprimido revestido contém 20 mg de vardenafila (23,705 mg de cloridrato de vardenafila tri-hidratado).

Excipientes dos comprimidos revestidos: crospovidona, estearato de magnésio, celulose microcristalina, dióxido de silício, macrogol, hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo.

**Levitra® 10 mg comprimido orodispersível:** cada comprimido orodispersível contém 10 mg de vardenafila (11,852 mg de cloridrato de vardenafila tri-hidratado).

Excipientes dos comprimidos orodispersíveis: aspartamo, aroma de menta, estearato de magnésio e Pharmaburst B2 (crospovidona, manitol, sílica coloidal hidratada, sorbitol).

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

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

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

##### **Comprimido revestido**

A vardenafila demonstrou melhora clinicamente e estatisticamente significativa da função erétil comparada com placebo em todos os estudos clínicos principais de eficácia incluindo populações especiais.

Nos estudos clínicos realizados, a vardenafila foi administrada a mais de 17.000 homens com disfunção erétil (DE), muitos dos quais tinham outras condições médicas múltiplas. Mais de 2.500 pacientes foram tratados com vardenafila por 6 meses ou mais. Destes 2.500 pacientes, 900 foram tratados por um ano ou mais.

Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, dose fixa, baseado em Questionário de Avaliação Global (QAG), a vardenafila melhorou a ereção em 65%, 80%



e 85% dos pacientes com 5 mg, 10 mg e 20 mg de vardenafila, respectivamente, em 6 meses, comparado a 28% no placebo.

Em dados agrupados obtidos de estudos clínicos principais, incluindo estudos em populações especiais, aqueles pacientes que obtiveram sucesso na penetração na primeira dose do tratamento foram 37% para o grupo placebo, 68% para 10 mg de vardenafila e 70% para 20 mg de vardenafila. Para aqueles pacientes que tiveram sucesso na penetração na primeira dose, na média, pacientes com 10 mg e 20 mg de vardenafila responderam com sucesso em 86% e 90% de todas tentativas subsequentes, respectivamente, após um período de 3 meses de estudo. A vardenafila foi eficaz em pacientes sem considerar a severidade da linha de base, etiologia (orgânica, psicogênica e ambas) duração da DE, etnicidade e idade como determinantes para análise de sub-grupos.

### **Comprimido orodispersível**

A eficácia e segurança de Levitra® 10 mg comprimido orodispersível foi demonstrada separadamente em uma ampla população em dois estudos incluindo 701 pacientes com DE que foram tratados por até 12 semanas. A distribuição dos pacientes em subgrupos pré-definidos abrangeu pacientes idosos (51,3%), pacientes com história de diabetes mellitus (28,7%), dislipidemia (39,2%) e hipertensão (39,7%).

Em dados agrupados de dois estudos com Levitra® 10 mg comprimido orodispersível, 71,3% de todas as tentativas sexuais reportadas obtiveram sucesso na penetração comparado a 43,9% de todas as tentativas no grupo placebo. Esses resultados foram também refletidos nos subgrupos, em pacientes idosos (66,9%), em pacientes com história de diabetes mellitus (63,4%), em pacientes com história de dislipidemia (66,4%) e hipertensão (69,7%) de todas as tentativas sexuais reportadas obtiveram sucesso na penetração.

Aproximadamente 62,7% de todas as tentativas sexuais reportadas com Levitra® 10 mg comprimido orodispersível obtiveram sucesso em termos de manutenção da ereção comparado a aproximadamente 26,0% de todas as tentativas sexuais do placebo. Nos subgrupos pré-definidos, 56,7% (pacientes idosos), 56% (pacientes com história de diabetes mellitus), 59% (pacientes com história de dislipidemia) e 60% (pacientes com história de hipertensão) de todas as tentativas reportadas com Levitra® 10 mg comprimido orodispersível obtiveram sucesso em termos de manutenção da ereção.

A eficácia de Levitra® 10 mg comprimido orodispersível foi demonstrada sem considerar a severidade da linha de base da DE, etiologia (orgânica, psicogênica e ambas) duração da DE, etnicidade e idade.

## **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **➤ 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  $CI_{50}$  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 maior do que sobre PDE6, 130 vezes maior do que sobre PDE1, 300 vezes maior do que sobre PDE11 e 1.000 vezes maior do 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  $\geq 10$  minutos e  $\geq 11$  minutos, respectivamente.

## ➤ **Propriedades Farmacocinéticas**

### **Absorção**

#### **Comprimido revestido**

Após administração oral, vardenafila é absorvida rapidamente. A  $C_{m\acute{a}x}$  já pode ser atingida após 15 minutos; em 90% dos casos a  $C_{m\acute{a}x}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  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 na mediana de  $T_{m\acute{a}x}$  de 60 minutos e uma redução média de 20% na  $C_{m\acute{a}x}$ . A AUC de vardenafila não foi afetada.

Após uma refeição normal (contendo 30% de gordura), nenhum dos parâmetros farmacocinéticos de vardenafila ( $C_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$  e AUC) foi afetado.

Tendo em vista estes resultados, vardenafila pode ser ingerida com ou sem alimentos.

#### **Comprimido orodispersível**

O tempo médio para atingir o  $C_{m\acute{a}x}$  em pacientes recebendo Levitra® 10 mg comprimido



orodispersível em jejum variou entre 45 e 90 minutos. Após administração de Levitra® 10 mg comprimido orodispersível aos pacientes, a AUC média da vardenafila aumentou de 21% para 29% enquanto a  $C_{máx}$  média foi de 8 a 19% menor em comparação ao Levitra® comprimido revestido. Uma refeição altamente gordurosa não apresentou efeito sobre a AUC e  $T_{máx}$  enquanto resultou na redução média da  $C_{máx}$  de vardenafila em 35%. Baseado nesses resultados, Levitra® 10 mg comprimido orodispersível pode ser ingerido antes ou depois da refeição. Se Levitra® comprimido orodispersível for ingerido com água, a AUC é reduzida em 29% e o  $T_{máx}$  médio é diminuído em 60 minutos enquanto a  $C_{máx}$  não é afetada. Levitra® comprimido orodispersível deve ser ingerido sem água. Estudos de bioequivalência demonstraram que Levitra® 10 mg comprimido orodispersível não é bioequivalente ao Levitra® 10 mg comprimido revestido; portanto, a formulação orodispersível não deve ser utilizada como equivalente ao Levitra® 10 mg comprimido revestido.

### **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 proteica 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**

#### **Comprimido revestido**

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 desetilização 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 do fármaco original.

Partes do M1 aparecem na circulação sistêmica em forma de conjugado glicuronídeo (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.

#### **Comprimido orodispersível**

A meia-vida terminal média da vardenafila em pacientes recebendo Levitra® 10 mg comprimido orodispersível variou entre 4 – 6 horas. A meia-vida de eliminação do metabólito M1 está entre 3 – 5 horas, similar ao fármaco original.

### **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**

##### **Pacientes 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 recebendo vardenafila apresentaram uma AUC 52% maior que homens jovens, valor que se enquadra na variabilidade observada em estudos clínicos.

A AUC e a  $C_{máx}$  da vardenafila em pacientes idosos (65 anos ou mais) ingerindo Levitra® 10 mg comprimido orodispersível aumentou de 31% para 39% e de 16% para 21%, respectivamente, em comparação a pacientes com 45 anos ou menos. A vardenafila não foi encontrada acumulada no plasma em pacientes com 45 anos ou menos ou 65 anos ou mais após dose única diária do comprimido orodispersível 10 mg após 10 dias.

Não se observaram diferenças totais de eficácia ou segurança entre indivíduos idosos e jovens nos estudos clínicos controlados por placebo.

##### **Pacientes com insuficiência renal**

Em pacientes com insuficiência renal leve ( $CL_{cr} > 50-80$  ml/min) a moderada ( $CL_{cr} > 30-50$  ml/min), a farmacocinética de vardenafila foi similar à do grupo de controle com função renal normal. Em voluntários com insuficiência renal grave ( $CL_{cr} < 30$  ml/min), a AUC média aumentou em 21% e a  $C_{máx}$  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  $C_{máx}$ ).

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

##### **Pacientes com 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  $C_{máx}$  de vardenafila elevaram-se pelo fator 1,2 (a AUC em 17%, a  $C_{máx}$  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  $C_{máx}$  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.



#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

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

Os inibidores da PDE5 podem potencializar os efeitos hipotensivos dos nitratos, de acordo com os efeitos inibidores da PDE na via óxido nítrico/GMPc. Portanto, Levitra® é contraindicado para pacientes em tratamento concomitante com nitratos ou doadores de óxido nítrico (ver “Interações Medicamentosas”).

É contraindicado o uso concomitante de Levitra® e inibidores de protease do HIV, como indinavir ou ritonavir, uma vez que estes são potentes inibidores do citocromo CYP3A4 (ver “Posologia e Modo de Usar” e “Interações medicamentosas”).

Levitra® 10 mg comprimido orodispersível é contraindicado para pacientes sob tratamento com inibidores moderados ou potentes do CYP 3A4 como cetoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir, eritromicina e claritromicina.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Antes de iniciar qualquer tratamento para disfunção erétil, o médico deve avaliar a condição cardiovascular de seus pacientes, uma vez 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 supraterapêuticas (80 mg) de Levitra® produziram aumentos no intervalo QTc (ver “Propriedades Farmacodinâmicas”). Um estudo pós-comercialização, para avaliar o efeito da combinação de Levitra® com outra substância de efeito comparável no intervalo QT, mostrou um efeito aditivo, quando comparado aos efeitos das substâncias isoladas (ver “Propriedades Farmacodinâmicas”). 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 de Levitra® com outros tratamentos para a disfunção erétil não foram estudadas. Portanto, o uso destas associações não é recomendado.

A segurança de Levitra® não foi estudada nos seguintes subgrupos de pacientes, para os quais não se recomenda o seu uso: 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.

A segurança de Levitra® 10 mg comprimido orodispersível não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática moderada, portanto o uso de Levitra® 10 mg comprimido orodispersível nestes pacientes não é recomendado.

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 perda súbita de visão, suspender a ingestão de Levitra® e consultar imediatamente um médico (ver “Reações Adversas”).

O uso concomitante de Levitra® e alfabloqueadores pode causar hipotensão sintomática em alguns pacientes, o que é coerente com os efeitos vasodilatadores dos alfabloqueadores e da vardenafila (ver “Reações Adversas”). O uso associado só deverá ser iniciado se o paciente estiver estável na terapia com o alfabloqueador (ver “Interações medicamentosas”). Nestes pacientes estáveis sob terapia com alfabloqueadores, deve-se iniciar o tratamento com Levitra® na dose mais baixa recomendada, de 5 mg comprimido revestido. Pacientes tratados com alfabloqueadores não devem utilizar Levitra® 10 mg comprimido orodispersível como dose inicial. Levitra® pode ser administrado a qualquer momento em conjunto com tansulosina ou alfuzosina. Quando vardenafila for prescrita concomitantemente com outros alfabloqueadores, deve-se considerar um intervalo de tempo entre as administrações (ver “Interações medicamentosas”). Nestes pacientes em tratamento com dose otimizada de vardenafila, a terapia com alfabloqueadores deverá ser iniciada com dose mínima. Em pacientes tratados com inibidor de PDE5, inclusive vardenafila, o aumento escalonado da dose de alfabloqueador poderá associar-se com redução adicional da pressão arterial.

O uso concomitante de inibidores muito 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 de Levitra® comprimido revestido. Levitra® não deve ser administrado com doses de cetoconazol e de itraconazol maiores que 200 mg (ver “Posologia e Modo de Usar” e “Interações Medicamentosas”). É contraindicado o uso concomitante com indinavir ou ritonavir, os quais são inibidores muito potentes do CYP3A4 (ver “Posologia e Modo de Usar”, “Contraindicações” e “Interações Medicamentosas”).

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

Estudos em seres humanos revelaram que o Levitra® não altera o tempo de sangramento quando administrado 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 supraterapêuticas 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.

**Aspartamo:** Levitra® 10 mg comprimido orodispersível contém 1,8 mg de aspartamo, fonte de fenilalanina, que pode causar danos a portadores de fenilcetonúria.

**Atenção fenilcetonúricos:** contém fenilalanina.

**Sorbitol:** Levitra® 10 mg comprimido orodispersível contém 7,96 mg de sorbitol.

Pacientes com problema hereditário raro de intolerância à frutose não devem ingerir Levitra® 10 mg comprimido orodispersível.

➤ **Habilidade para dirigir veículos ou operar máquinas**  
O paciente deve estar ciente de sua resposta ao Levitra® antes de dirigir ou operar máquinas.

➤ **Gravidez e lactação**  
Levitra® não é indicado para uso em mulheres e crianças.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **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 ( $C_{máx}$ ) da vardenafila, quando administrada concomitantemente com Levitra® 20 mg comprimido revestido 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 Levitra® 5 mg comprimido revestido 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  $C_{máx}$  da vardenafila quando administrado simultaneamente com Levitra® 5 mg comprimido revestido em voluntários sadios.

A coadministração de Levitra® 10 mg comprimido revestido 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 coadministração, os níveis plasmáticos de vardenafila foram de aproximadamente 4% do nível plasmático máximo de vardenafila ( $C_{máx}$ ).

O ritonavir (600 mg, duas vezes por dia) ocasionou aumento de 13 vezes na  $C_{máx}$  e aumento de 49 vezes na  $AUC_{0-24}$  de vardenafila na administração concomitante com Levitra® 5 mg comprimido revestido. A interação é consequência do bloqueio do metabolismo hepático de Levitra® pelo ritonavir, um inibidor muito potente do CYP3A4, que inibe também o CYP2C9. O ritonavir prolongou significativamente a meia-vida da vardenafila para 25,7 horas.

Levitra® 10 mg comprimido orodispersível é contraindicado para pacientes sob



tratamento com inibidores moderados ou potentes do CYP 3A4 (ver “Contraindicação”). 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.

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 de Levitra® comprimido revestido quando usada em combinação com eritromicina ou claritromicina (ver “Advertências e Precauções”).

Não se deve ultrapassar uma dose máxima de 5 mg de Levitra® comprimido revestido quando usada em associação com cetoconazol e itraconazol. Levitra® não deve ser administrado com doses de cetoconazol e itraconazol maiores que 200 mg (ver “Advertências e Precauções” e “Posologia e Modo de Usar”). É contraindicado o uso concomitante com indinavir ou ritonavir, inibidores muito potentes do CYP3A4 (ver “Posologia e Modo de Usar”, “Advertências e Precauções” e “ContraIndicações”).

#### 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 Levitra® 10 mg comprimido revestido em intervalos de tempos variáveis (de 24 h até 1 h) antes da dose de nitroglicerina.

Em indivíduos sadios de meia-idade, o efeito hipotensor dos nitratos sublinguais (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 contraindicado (ver “ContraIndicações”).

#### Outros

A administração concomitante de Levitra® 20 mg comprimido revestido e glibenclamida não afetou a biodisponibilidade relativa da glibenclamida (não houve efeito sobre a AUC e sobre a  $C_{máx}$  da glibenclamida). Não houve evidência de alteração da farmacocinética de vardenafila pela coadministração da glibenclamida. Não se observou nenhuma interação farmacocinética e farmacodinâmica (tempo de protrombina e fatores de coagulação II, VII e X) na coadministração de varfarina (25 mg) e Levitra® 20 mg comprimido revestido. A farmacocinética da vardenafila não foi afetada pela coadministração da varfarina.

Não se demonstrou nenhuma interação farmacocinética relevante na coadministração de Levitra® 20 mg comprimido revestido e nifedipino (30 ou 60 mg). O tratamento associado de Levitra® comprimido revestido e nifedipino não causou interações farmacodinâmicas (em comparação com placebo, Levitra® comprimido revestido produziu reduções adicionais médias na pressão arterial sistólica e diastólica supina de 5,9 mmHg e 5,2 mmHg, respectivamente).

#### Alfabloqueadores

Tendo em vista que a monoterapia com alfabloqueadores pode causar expressiva



redução da pressão arterial, especialmente hipotensão postural e síncope, foram realizados estudos de interação com a Levitra® comprimido revestido em pacientes com hiperplasia prostática benigna (HPB) sob terapia estável com tansulosina ou terazosina, assim como em voluntários normotensos após um curto período de uso de alfabloqueadores.

Em dois estudos de interação realizados em voluntários sadios normotensos após titulação forçada dos alfabloqueadores tansulosina ou terazosina até doses elevadas por 14 dias ou menos, constatou-se hipotensão (em alguns casos sintomática) após coadministração de Levitra® comprimido revestido 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® comprimido revestido e terazosina de modo a atingir  $C_{max}$  simultaneamente 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 alfabloqueador até doses elevadas (os indivíduos não estavam estáveis à terapia com alfabloqueadores), podem ter relevância clínica limitada.

Realizaram-se estudos de interação com Levitra® comprimido revestido em pacientes com hiperplasia prostática benigna (HPB) sob terapia estável com tansulosina, terazosina ou alfuzosina. Quando se administrou Levitra® comprimido revestido 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 comprimido revestido 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 comprimido revestido 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® comprimido revestido 10 mg e 20 mg simultaneamente com tansulosina 0,4 ou 0,8 mg. Quando se administrou Levitra® 5 mg comprimido revestido 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 comprimido revestido 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.

Quando 5 mg ou 10 mg de vardenafila foram administradas 4 horas após a alfuzosina, com pressão arterial e pulso avaliados ao longo do intervalo de 10 horas após a administração da vardenafila, em comparação ao placebo, não houve redução média máxima adicional clinicamente relevante da pressão arterial. Um paciente sofreu uma diminuição da linha de base na pressão arterial sistólica em posição ereta maior que 30 mmHg após 5 mg de vardenafila e um paciente apresentou uma diminuição da linha de base na pressão arterial sistólica em posição ereta maior que 30 mmHg após 10 mg de vardenafila. Não houve casos de pressão arterial sistólica em posição ereta abaixo de 85 mmHg neste estudo. Dois pacientes relataram tontura após 5 mg de vardenafila, um paciente relatou tontura após 10 mg de vardenafila e um paciente relatou tontura após placebo. Uma vez que foi escolhido um intervalo de



tempo de quatro horas utilizado neste estudo para obter uma interação potencial máxima, não é necessário um intervalo de tempo quando administrar Levitra® com alfuzosina. Não houve casos de síncope neste estudo ou nos estudos anteriores com tansulosina ou terazosina.

A administração combinada de Levitra® e alfabloqueadores deve sempre ocorrer após o paciente estar estável na mesma dose do alfabloqueador. O tratamento com Levitra® deve ser iniciado com a dose mínima recomendada. Além disso, um intervalo de tempo de seis horas entre as administrações deve ser considerado quando administrar Levitra® e terazosina; com tansulosina ou alfuzosina não é necessário intervalo de tempo entre as administrações.

Um tratamento concomitante só deve ser iniciado se o paciente estiver estável em sua terapia com alfabloqueador. Nestes pacientes estáveis sob terapia de alfabloqueador, Levitra® deve ser iniciado com a mínima dose inicial recomendada, de 5 mg comprimido revestido. Pacientes sob tratamento com alfabloqueadores não devem utilizar Levitra® 10 mg comprimido orodispersível como dose inicial. Levitra® pode ser administrado com tansulosina ou alfuzosina a qualquer momento. Com outros alfabloqueadores deve-se considerar um intervalo de tempo em caso de prescrição concomitante de Levitra® (ver “Advertências e precauções”).

Quando se coadministrou digoxina (0,375 mg) no estado de equilíbrio com Levitra® 20 mg comprimido revestido durante 14 dias, em dias alternados, não se evidenciou nenhuma interação farmacocinética. Não houve evidência de que a farmacocinética da vardenafila seja alterada pela coadministração de digoxina.

Doses únicas de um antiácido; hidróxido de magnésio/hidróxido de alumínio, não tiveram influência sobre a biodisponibilidade (AUC) ou a concentração máxima ( $C_{máx}$ ) da vardenafila.

A biodisponibilidade da Levitra® 20 mg comprimido revestido não foi afetada pela coadministração do antagonista  $H_2$ , ranitidina (150 mg, duas vezes por dia).

Levitra® comprimido revestido 10 mg e 20 mg não influenciou o tempo de sangramento quando administrado isoladamente ou em associação com doses baixas de ácido acetilsalicílico (82 mg, duas vezes por dia).

Levitra® 20 mg comprimido revestido 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 (sulfonilureias e metformina) sobre a farmacocinética da vardenafila.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

### **Comprimido revestido**

Manter o medicamento em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

### **Comprimido orodispersível**

Manter o medicamento em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Manter o medicamento em sua embalagem original.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de sua fabricação.



**“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”**

**“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”**

➤ **Características organolépticas**

**Comprimido revestido**

Levitra<sup>®</sup> comprimido revestido é um comprimido redondo de cor laranja, gravado com a cruz Bayer de uma lado e com “5”, “10” ou “20” do outro lado.

**Comprimido orodispersível**

Levitra<sup>®</sup> 10 mg comprimido orodispersível é um comprimido branco, redondo e biconvexo, sem gravação.

**“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”**

**“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

➤ **Método de administração**

**Comprimido revestido**

Uso oral

Levitra<sup>®</sup> comprimido revestido pode ser ingerido junto com alimentos ou não.

**Comprimido orodispersível**

Uso oral

Levitra<sup>®</sup> 10 mg comprimido orodispersível deve ser colocado na língua até dissolver. O uso do comprimido orodispersível deve ser feito sem alimento ou água na boca, imediatamente após a retirada do comprimido do blíster.

Levitra<sup>®</sup> 10 mg comprimido orodispersível pode ser usado após as refeições ou em jejum.

➤ **Regime de dose**

A dose inicial recomendada é de 10 mg, Levitra<sup>®</sup> comprimido revestido ou comprimido orodispersível, administrada conforme necessário, cerca de 25 a 60 minutos antes da atividade sexual.

A dose pode ser aumentada para 20 mg de vardenafila (1 comprimido revestido de 20 mg) ou diminuída para 5 mg de vardenafila (1 comprimido revestido de 5 mg), dependendo da eficácia e da tolerabilidade.

A dose máxima recomendada de Levitra<sup>®</sup> comprimido revestido é de 20 mg (1 comprimido revestido de 20 mg), uma vez por dia.

A dose máxima recomendada de Levitra<sup>®</sup> comprimido orodispersível é de 10 mg (1 comprimido orodispersível de 10 mg), uma vez por dia.

A frequência máxima recomendada de administração é de uma vez por dia.

**“Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.”**

➤ **Recomendações gerais**

Nos estudos clínicos, Levitra<sup>®</sup> mostrou-se eficaz quando administrado até 4 a 5 horas antes da relação sexual.



O estímulo sexual é necessário para que se obtenha a resposta natural ao tratamento (ver “Propriedades Farmacodinâmicas”).

Levitra<sup>®</sup> (cloridrato de vardenafila) comprimido orodispersível e Levitra<sup>®</sup> (cloridrato de vardenafila) comprimido revestido não são intercambiáveis.

➤ **Informação adicional para populações especiais de pacientes**

**Pacientes idosos (acima de 65 anos)**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos.

**Crianças (abaixo de 18 anos)**

Levitra<sup>®</sup> não é indicado para uso em crianças.

**Pacientes com insuficiência hepática**

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 de Levitra<sup>®</sup> (1 comprimido revestido de 5 mg), que pode ser aumentada posteriormente com base na eficácia e na tolerabilidade, até a dose máxima de 10 mg de Levitra<sup>®</sup> comprimido revestido. Pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) não devem utilizar Levitra<sup>®</sup> 10 mg comprimido orodispersível.

A farmacocinética da vardenafila não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

**Pacientes com insuficiência renal**

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 da vardenafila não foi estudada em pacientes sob diálise (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

**Pacientes sob uso concomitante de alfabloqueadores**

Pelo efeito vasodilatador dos alfabloqueadores e da vardenafila, o uso concomitante de Levitra<sup>®</sup> e alfabloqueadores pode levar à hipotensão sintomática em alguns pacientes. O tratamento concomitante só deverá ser iniciado se o paciente estiver estável na sua terapia com alfabloqueador (ver “Interações medicamentosas”). Nestes pacientes estáveis sob terapia com alfabloqueadores, deve-se iniciar Levitra<sup>®</sup> com a menor dose recomendada, de 5 mg de Levitra<sup>®</sup> comprimido revestido. Pacientes tratados com alfabloqueadores não devem utilizar Levitra<sup>®</sup> 10 mg comprimido orodispersível como dose inicial. Levitra<sup>®</sup> pode ser administrado a qualquer momento em conjunto com tansulosina ou alfuzosina. Quando Levitra<sup>®</sup> for prescrito concomitantemente com outros alfabloqueadores, deve-se considerar um intervalo de tempo entre as administrações (ver “Interações medicamentosas”). Em pacientes que já estejam em tratamento com dose otimizada de vardenafila, a terapia com alfabloqueadores deverá ser iniciada com dose mínima. Em pacientes tratados com inibidor de PDE5, inclusive vardenafila, o aumento escalonado da dose de alfabloqueador poderá associar-se com redução adicional da pressão arterial.



#### **Pacientes sob uso concomitante de potentes inibidores do CYP3A4**

A dose de Levitra® comprimido revestido pode necessitar de ajuste em pacientes tratados com certos inibidores do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir, eritromicina e claritromicina) (ver “Advertências e Precauções” e “Interações medicamentosas”).

A dose máxima de 5 mg de Levitra® comprimido revestido não deve ser ultrapassada quando usada em associação com eritromicina ou claritromicina, que são inibidores do citocromo P450 (CYP) 3A4 (ver “Advertências e Precauções” e “Interações medicamentosas”).

A dose máxima de 5 mg de Levitra® comprimido revestido não deve ser ultrapassada quando empregada em associação com cetoconazol ou itraconazol, potentes inibidores do citocromo P450 (CYP) 3A4. Levitra® não deve ser utilizado simultaneamente com doses de cetoconazol ou itraconazol maiores que 200 mg. É contraindicado o uso concomitante com inibidores da protease do HIV, tais como indinavir e ritonavir, inibidores muito potentes do CYP3A4 (ver “Contraindicações”, “Advertências e Precauções”, “Interações Medicamentosas”).

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

#### **Ensaio clínico controlado com placebo**

**Quando Levitra® comprimido revestido ou Levitra® comprimido orodispersível foram administrados conforme recomendado, as seguintes reações adversas foram reportadas nos estudos clínicos controlados por placebo:**

<b>Reações adversas à droga, relatadas por <math>\geq 1\%</math> dos pacientes tratados com Levitra® comprimido revestido ou Levitra® 10 mg comprimido orodispersível e que foram mais frequentes com a droga do que com placebo nos estudos controlados com placebo que utilizaram doses de 5 mg, 10 mg e 20 mg de vardenafila.</b>			
<b>Classificação por Sistema Corpóreo</b>	<b>Reação adversa observada</b>	<b>vardenafila (n=9.155)</b>	<b>placebo (n=5.500)</b>
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	<b>Cefaleia</b>	<b>11,1%</b>	<b>2,7%</b>
	<b>Tontura</b>	<b>1,4%</b>	<b>0,8%</b>
<b>Distúrbios vasculares</b>	<b>Vasodilatação</b>	<b>9,6%</b>	<b>1,1%</b>
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>	<b>Congestão nasal</b>	<b>4,2%</b>	<b>0,7%</b>
	<b>Congestão sinusoidal</b>	<b>1,1%</b>	<b>0,6%</b>
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	<b>Dispepsia</b>	<b>2,5%</b>	<b>0,4%</b>
	<b>Diarreia</b>	<b>1,1%</b>	<b>1,0%</b>
	<b>Dores abdominais e gastrintestinais</b>	<b>1,3%</b>	<b>0,4%</b>
	<b>Náuseas</b>	<b>1,1%</b>	<b>0,5%</b>
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	<b>Dor nas costas</b>	<b>1,3%</b>	<b>1,0%</b>
	<b>Tônus muscular aumentado e câibras</b>	<b>1,1%</b>	<b>0,6%</b>
	<b>Aumento da creatinina</b>	<b>1,2%</b>	<b>0,8%</b>



	fosfoquinase (CPK)		
--	--------------------	--	--

**Todos os ensaios clínicos**

As seguintes reações adversas foram relatadas em pacientes tratados com Levitra® comprimido revestido ou Levitra® comprimido orodispersível em todos os estudos clínicos:

<b>Reações adversas à droga, reportadas em pacientes em todos estudos clínicos ao redor do mundo que foram tanto reportadas como relacionadas à droga em <math>\geq 0,1\%</math> dos pacientes ou rara e considerada séria em sua natureza</b>				
<b>Classificação por Sistema Corpóreo</b>	<b>Muito comum <math>\geq 10\%</math></b>	<b>Comum <math>\geq 1\%</math> a <math>&lt; 10\%</math></b>	<b>Incomum <math>\geq 0,1\%</math> a <math>&lt; 1\%</math></b>	<b>Rara <math>\geq 0,01\%</math> a <math>&lt; 0,1\%</math></b>
<b>Infecções e Infestações</b>				<b>Conjuntivite</b>
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>			<b>Edema alérgico e angioedema</b>	<b>Reação alérgica</b>
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>			<b>Distúrbio do sono</b>	
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	<b>Cefaleia</b>	<b>Tontura</b>	<b>Parestesia e disestesia Sonolência</b>	<b>Síncope Amnésia Convulsão</b>
<b>Distúrbios oculares incl. investigações relacionadas</b>			<b>Distúrbio visual Hiperemia ocular Distorções visuais de cor Desconforto nos olhos e dor nos olhos Fotofobia</b>	<b>Aumento da pressão intra-ocular</b>
<b>Distúrbios do ouvido e labirinto</b>			<b>Zumbido Vertigem</b>	
<b>Distúrbios cardíacos incl. investigações relacionadas</b>			<b>Palpitação Taquicardia</b>	<b>Angina do peito Infarto do miocárdio Taquiarritmias ventriculares</b>
<b>Distúrbios vasculares incl. investigações relacionadas</b>		<b>Vasodilatação</b>		<b>Hipotensão</b>





<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>		<b>Congestão nasal</b>	<b>Dispneia Congestão sinusoidal</b>	
<b>Distúrbios gastrintestinais incl. investigações relacionadas</b>		<b>Dispepsia</b>	<b>Náuseas Dor abdominal e gastrintestinal Boca seca Diarreia Refluxo gastroesofágico Gastrite Vômito</b>	
<b>Distúrbios do sistema hepatobiliar</b>			<b>Aumento das transaminases</b>	
<b>Distúrbios cutâneos e subcutâneos</b>			<b>Eritema Rash</b>	
<b>Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo incl. investigações relacionadas</b>			<b>Dor nas costas Aumento da creatina fosfoquinase Tônus muscular aumentado e câibras Mialgia</b>	
<b>Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas</b>			<b>Ereção aumentada</b>	<b>Priapismo</b>
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>			<b>Mal-estar</b>	<b>Dor no peito</b>

#### **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 subjacente 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 incluindo 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 incluindo 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.

Surdez repentina ou perda de audição foram reportadas em um pequeno número de casos de estudos clínicos e de estudos de pós-comercialização com o uso de todos os inibidores de PDE5, inclusive Levitra®. Não é possível determinar se esses eventos reportados estão diretamente relacionados ao uso de Levitra®, a fatores de risco subjacentes para perda da audição, a uma combinação destes fatores ou a outros fatores.

**“Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”**

#### **10. 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 tolerada, sem induzir reações adversas graves. Isso foi confirmado em um estudo com doses de 40 mg de Levitra® 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.

**“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”**

MS-1.7056.0034

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura  
CRF-SP n° 16532

Fabricado por:

**Bayer Pharma AG**

Leverkusen – Alemanha



Importado por:

**Bayer S.A**

Rua Domingos Jorge, 1.100

04779-900 - Socorro - São Paulo - SP

C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

**[www.bayerhealthcare.com.br](http://www.bayerhealthcare.com.br)**

**SAC 0800 702 1241**

**[sac@bayer.com](mailto:sac@bayer.com)**

**Venda sob prescrição médica**

**VE0115 - CCDS14 + Montorsi et al 2004**





### Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/06/2014	0483922/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP/VPS	Comprimidos revestidos 5 mg, 10 mg e 20 mg Comprimidos orodispersíveis 10 mg
Não aplicável	Não aplicável	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- Composição	VP/VPS	Comprimidos revestidos 5 mg, 10 mg e 20 mg