

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levitra 5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 5 mg de vardenafil (na forma de cloridrato tri-hidratado).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos circulares de cor laranja, com a cruz-BAYER gravada numa das faces e “5” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da disfunção eréctil em homens adultos. Disfunção eréctil é a incapacidade para obter ou manter uma erecção do pénis suficiente para um desempenho sexual satisfatório.

Para que Levitra seja eficaz é necessário que haja estimulação sexual.

Levitra não está indicado para utilização em mulheres.

4.2 Posologia e modo de administração

Utilização em homens adultos

A dose recomendada é de 10 mg administrada de acordo com as necessidades aproximadamente 25 a 60 minutos antes da actividade sexual. Com base na eficácia e tolerabilidade a dose pode ser aumentada para 20 mg ou diminuída para 5 mg. A dose máxima recomendada é de 20 mg. A frequência máxima de administração recomendada é de uma vez ao dia. Levitra pode ser administrado com ou sem alimentos. O início de actividade pode ser atrasado se administrado juntamente com uma refeição com elevado teor em gorduras (ver secção 5.2).

Utilização em homens idosos

Dado que a taxa de depuração de vardenafil se encontra diminuída em doentes idosos (ver secção 5.2) a primeira administração deve efectuar-se utilizando a dose de 5 mg. Com base na eficácia e tolerabilidade a dose pode ser aumentada para 10 mg e 20 mg.

Utilização em crianças e adolescentes

Levitra não se encontra indicado em indivíduos de idade inferior a 18 anos. Não existe nenhuma indicação relevante para utilização de Levitra em crianças.

Utilização em doentes com compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado (Child-Pugh A-B) deve ser considerada uma dose inicial de 5 mg. Com base na tolerabilidade e na eficácia a dose pode posteriormente ser

aumentada. A dose máxima recomendada em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) é de 10 mg (ver secções 4.3 e 5.2).

Utilização em doentes com compromisso renal

Nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado não é necessário ajuste posológico.

Em doentes com compromisso renal grave (taxa de depuração de creatinina < 30 ml/min.), deve considerar-se uma dose inicial de 5 mg. Com base na tolerabilidade e na eficácia a dose pode ser aumentada para 10 mg e 20 mg.

Utilização em doentes a usar outros medicamentos

Quando usado em associação com os inibidores do CYP3A4, tais como eritromicina ou claritromicina, a dose de vardenafil não deve exceder os 5 mg (ver secção 4.5).

Para administração por via oral

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

A co-administração de vardenafil com nitratos ou dadores de óxido nítrico (tais como o nitrito de amilo) em qualquer forma, é contra-indicada (ver secções 4.5 e 5.1).

Levitra está contra-indicado em doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido à neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica (NAION), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor de PDE5 (ver secção 4.4).

Os medicamentos para o tratamento da disfunção erétil não devem geralmente ser usados em homens para os quais não é aconselhável actividade sexual (ex. doentes com doenças cardiovasculares graves tais como angina instável ou insuficiência cardíaca grave [New York Heart Association III ou IV]).

A segurança de vardenafil não foi estudada nos seguintes sub-grupos de doentes, pelo que a sua utilização está contra-indicada até estar disponível mais informação:

- compromisso hepático grave (Child-Pugh C),
- doença renal terminal carecendo de diálise,
- hipotensão (pressão sanguínea < 90/50 mmHg),
- antecedentes recentes de acidente vascular cerebral ou enfarte do miocárdio (nos últimos 6 meses),
- angina instável e perturbações hereditárias degenerativas da retina tais como retinite pigmentosa.

A utilização concomitante de vardenafil com os inibidores potentes do CYP3A4 cetoconazol e itraconazol (forma oral) está contra-indicada em homens com mais de 75 anos.

A utilização concomitante de vardenafil com inibidores da protease do VIH tais como o ritonavir e indinavir está contra-indicada, pois são inibidores muito potentes do CYP3A4 (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes de se considerar o tratamento farmacológico deve proceder-se à realização de um exame físico e da história clínica para diagnóstico da disfunção erétil e determinação das potenciais causas subjacentes.

Antes de iniciar qualquer tratamento para a disfunção erétil o médico deve considerar a situação cardiovascular dos seus doentes, uma vez que existe um grau de risco cardíaco associado à actividade sexual (ver secção 4.3). Vardenafil possui propriedades vasodilatadoras de onde resultam diminuições ligeiras e transitórias da pressão sanguínea (ver secção 5.1). Doentes com obstrução do fluxo

ventricular esquerdo, ex.: estenose da aorta e estenose subaortica hipertrófica idiopática, podem ser sensíveis à acção de vasodilatadores, incluindo os inibidores da fosfodiesterase Tipo 5.

Os medicamentos para tratamento da disfunção eréctil devem ser usados com prudência em doentes com deformações anatómicas do pénis (tais como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie), ou em doentes com condições predisponentes à ocorrência de priapismo (tais como anemia das células falciformes, mieloma múltiplo ou leucemia).

A segurança e eficácia de associações de vardenafil com outros tratamentos para a disfunção eréctil não foi estudada. Por este motivo, a utilização deste tipo de associações não é recomendada.

A utilização concomitante de bloqueadores alfa e de vardenafil pode, em alguns doentes, resultar em hipotensão sintomática, pois ambos são vasodilatadores. O tratamento concomitante com vardenafil só deve ser iniciado caso o doente esteja estabilizado com o tratamento com o bloqueador alfa. Naqueles doentes, que estão estabilizados com terapêutica com bloqueadores alfa, vardenafil deve ser iniciado com a dose inicial recomendada mais baixa de 5 mg. Vardenafil pode ser administrado em qualquer altura com tansulosina. Deve-se considerar fazer um intervalo entre tomas quando vardenafil é prescrito concomitantemente com outros bloqueadores alfa (ver secção 4.5). Em doentes já a tomar uma dose de vardenafil otimizada, o tratamento com bloqueadores alfa deve ser iniciado com a dosagem mais baixa. O aumento gradual da dose do bloqueador alfa pode estar associado a uma diminuição acrescida da pressão arterial em doentes que estão a tomar vardenafil.

A utilização concomitante de vardenafil com inibidores potentes do CYP3A4 tais como o itraconazol e o cetoconazol (forma oral) deve ser evitada pois obtêm-se concentrações plasmáticas de vardenafil muito elevadas quando estes medicamentos são associados (ver secções 4.5 e 4.3).

Em caso de administração concomitante de inibidores moderados do CYP3A4, tais como eritromicina e claritromicina, pode ser necessário ajustar a dose de vardenafil (ver secções 4.5 e 4.2).

A ingestão simultânea de sumo de toranja pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de vardenafil. Esta associação deve ser evitada (ver secção 4.5).

Foi demonstrado que doses orais individuais de 10 mg e 80 mg de vardenafil provocam um prolongamento do intervalo QTc num valor médio de 8 mseg e 10 mseg respectivamente. E doses individuais de 10 mg de vardenafil co-administrado concomitantemente com 400 mg de gatifloxacina, um fármaco com efeito QT comparável, demonstraram um efeito QTc aditivo de 4 mseg quando comparado com o mesmo fármaco sozinho. O impacto clínico destas alterações QT é desconhecido (ver secção 5.1).

A relevância clínica desta observação é desconhecida e não pode ser generalizada a todos os doentes, em todas as circunstâncias, pois depende de factores de risco e susceptibilidades individuais que se podem manifestar em qualquer momento em qualquer doente. É conveniente evitar o uso de medicamentos que podem prolongar o intervalo QTc, incluindo o vardenafil, em doentes com factores de risco relevantes, tais como, hipocalémia; prolongamento congénito do intervalo QT; administração concomitante de medicamentos anti-arrítmicos da Classe I (ex.: quinidina, procainamida) ou Classe III (ex.: amiodarona, sotalol).

Têm sido notificados defeitos visuais e casos de neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica (NAION) relacionados com a toma de Levitra e de outros inibidores de PDE5. O doente deve ser avisado que, em caso de defeito visual súbito, deve parar de tomar Levitra e consultar imediatamente o médico (ver secção 4.3).

Estudos efectuados *in vitro*, com plaquetas humanas, indicam que vardenafil não possui por si só efeitos anti-agregantes, embora em concentrações elevadas (super-terapêuticas) potencie o efeito anti-agregante do dador de óxido nítrico, nitroprussiato de sódio. No Homem, vardenafil não exerce efeito sobre o tempo de hemorragia, tanto sozinho como em associação com ácido acetilsalicílico (ver secção 4.5). Não existe informação disponível sobre a segurança de administração de vardenafil em doentes com alterações da hemostase ou úlcera péptica activa. Por este motivo vardenafil apenas deve ser administrado a estes doentes após uma cautelosa avaliação risco-benefício.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre vardenafil

Estudos *in vitro*:

Vardenafil é metabolizado predominantemente por enzimas hepáticas através da isoforma 3A4 do citocromo P450 (CYP), com alguma contribuição das isoformas CYP3A5 e CYP2C. Assim, os inibidores destas isoenzimas podem reduzir a taxa de depuração do vardenafil.

Estudos *in vivo*:

A administração concomitante do inibidor das proteases do VIH indinavir (800 mg três vezes ao dia), um potente inibidor do CYP3A4, com vardenafil (10 mg) resultou num aumento de 16 e de 7 vezes da AUC e da C_{max} de vardenafil, respectivamente. Ao fim de 24 horas, os níveis plasmáticos de vardenafil tinham diminuído para aproximadamente 4% dos níveis plasmáticos máximos de vardenafil (C_{max}).

A administração concomitante de vardenafil 5 mg com ritonavir (600 mg duas vezes ao dia) resultou num aumento de 13 vezes da C_{max} de vardenafil e num aumento de 49 vezes na AUC₀₋₂₄ do vardenafil. A interação é consequência do bloqueio do metabolismo hepático de Levitra pelo ritonavir, um inibidor do CYP3A4 muito potente, que também inibe o CYP2C9. O ritonavir prolonga significativamente a semi-vida do Levitra para 25,7 horas (ver secção 4.3).

A administração concomitante de cetoconazol (200 mg), um potente inibidor do CYP3A4, com vardenafil (5 mg) resultou num aumento de 10 e de 4 vezes da AUC e da C_{max} de vardenafil, respectivamente (ver secção 4.4).

Embora não se tenham realizado estudos de interação específicos é previsível que a utilização concomitante de outros inibidores potentes do CYP3A4 (tais como o itraconazol) produzam níveis plasmáticos de vardenafil comparáveis aos produzidos pelo cetoconazol. A utilização concomitante de vardenafil com inibidores potentes do CYP3A4 tais como o itraconazol e o cetoconazol (via oral) deve ser evitada (ver secções 4.3 e 4.4). A utilização concomitante de vardenafil com itraconazol ou cetoconazol é contra-indicada em homens com idade superior a 75 anos (ver secção 4.3)

A administração concomitante de eritromicina (500 mg três vezes ao dia), um inibidor do CYP3A4, com vardenafil (5 mg) resultou num aumento de 4 vezes na AUC do vardenafil e de 3 vezes na C_{max} . Embora não tenha sido conduzido um estudo de interação específica, prevê-se que a co-administração de claritromicina resulte em efeitos similares na AUC e C_{max} . Pode ser necessário ajustar a posologia de vardenafil quando usado em associação com um inibidor CYP 3A4 moderado, tal como a eritromicina ou a claritromicina (ver secções 4.2 e 4.4). A cimetidina (400 mg duas vezes ao dia), um inibidor não específico do citocromo P450, não exerceu efeito sobre a AUC e a C_{max} do vardenafil, quando co-administrada com vardenafil (20 mg) a voluntários saudáveis.

Sendo um inibidor fraco do metabolismo do CYP3A4 a nível da parede intestinal, o sumo de toranja poderá dar origem a aumentos modestos dos níveis plasmáticos de vardenafil (ver secção 4.4).

A farmacocinética do vardenafil (20 mg) não foi afectada pela administração concomitante do antagonista-H₂, ranitidina (150 mg duas vezes ao dia), digoxina, varfarina, glibenclamida, álcool, (nível sanguíneo máximo médio de álcool de 73 mg/dl) ou doses únicas de antiácido (hidróxido de magnésio/hidróxido de alumínio).

Apesar de não se terem realizado estudos específicos de interação para todos os medicamentos, a análise farmacocinética da população não mostrou que a administração concomitante dos medicamentos seguidamente indicados exercesse efeito sobre a farmacocinética de vardenafil: ácido acetilsalicílico, IECA, bloqueadores beta, inibidores fracos do CYP3A4, diuréticos e medicamentos para o tratamento da diabetes (sulfonilureias e metformina).

Efeitos de vardenafil sobre outros medicamentos

Não existem dados sobre a interação de vardenafil e de inibidores não específicos da fosfodiesterase, tais como a teofilina ou o dipiridamol.

Estudos *in vivo*:

Num estudo realizado em 18 voluntários saudáveis do sexo masculino não se observou potenciação do efeito hipotensor da nitroglicerina sublingual (0,4 mg) quando se administrou vardenafil (10 mg) a intervalos variáveis (de 1 h a 24 h) antes da dose de nitroglicerina. Em indivíduos saudáveis de meia idade Vardenafil 20 mg potenciou os efeitos hipotensores da nitroglicerina sub-lingual (0,4 mg) tomada 1 e 4 horas após a administração de vardenafil. Não se observou efeito sobre a pressão sanguínea quando a nitroglicerina foi tomada 24 horas após a administração de doses individuais de 20 mg de vardenafil. Contudo, não existe informação em doentes sobre a possível potenciação dos efeitos hipotensores dos nitratos pelo vardenafil, estando por isso contra-indicado o seu uso concomitante (ver secção 4.3).

O nicorandilo é um composto híbrido activador dos canais de potássio (abertura) e nitrato. Devido ao seu componente nitrato, este fármaco tem o potencial de gerar interações graves com o vardenafil.

Uma vez que a monoterapia com bloqueadores alfa pode provocar uma acentuada descida da pressão sanguínea, especialmente hipotensão postural e síncope, realizaram-se estudos de interação com vardenafil. Em dois estudos de interações em voluntários saudáveis normotensos, após titulação forçada a doses elevadas dos bloqueadores alfa tansulosina ou terazosina, foi notificada hipotensão (sintomática em alguns casos) num número significativo de indivíduos, após co-administração de vardenafil. Entre os indivíduos tratados com terazosina, observou-se com mais frequência hipotensão quando vardenafil e terazosina foram administrados simultaneamente, do que quando a administração foi separada por um intervalo de 6 horas.

Com base em resultados de estudos de interações conduzidos com vardenafil em doentes com hiperplasia benigna da próstata (HBP) com terapêutica estabilizada com tansulosina ou terazosina:

- Quando se administrou vardenafil em doses de 5, 10 ou 20 mg, num quadro de terapêutica estabilizada com tansulosina, não se verificou uma redução sintomática da pressão sanguínea, ainda que 3/21 dos indivíduos tratados com tansulosina tenham exibido uma pressão sanguínea sistólica transitória de 85 mmHg.
- Quando se administrou 5 mg de vardenafil simultaneamente com 5 ou 10 mg de terazosina, um dos 21 doentes experimentou hipotensão postural sintomática. Não se verificou hipotensão quando a administração de 5 mg de vardenafil e terazosina foi separada por 6 horas.

Assim, o tratamento concomitante só deve ser iniciado se o doente estiver estabilizado na sua terapêutica com bloqueadores alfa. Naqueles doentes, que estão estabilizados com terapêutica com bloqueador alfa, vardenafil deve ser iniciado com a dose inicial recomendada mais baixa de 5 mg. Levitra pode ser administrado em qualquer altura com tansulosina. Deve-se considerar fazer um intervalo entre tomas quando vardenafil é prescrito concomitantemente com outros bloqueadores alfa (ver secção 4.4).

Não foram demonstradas interações significativas quando foi concomitantemente administrada varfarina (25 mg), a qual é metabolizada pelo CYP2C9, ou digoxina (0,375 mg) com vardenafil (20 mg). A biodisponibilidade relativa da glibenclamida (3,5 mg) não foi afectada quando foi concomitantemente administrada com vardenafil (20 mg). Num estudo específico em que vardenafil (20 mg) foi co-administrado com nifedipina de libertação lenta (30 mg ou 60 mg) a doentes hipertensos houve uma redução adicional de 6 mmHg da pressão arterial sistólica em supino e de 5 mmHg da pressão arterial diastólica em supino, acompanhada por um aumento de 4 bpm na frequência cardíaca.

Quando vardenafil (20 mg) e álcool (nível sanguíneo máximo médio de álcool de 73 mg/dl) foram simultaneamente ingeridos, o vardenafil não potenciou os efeitos do álcool sobre a pressão arterial e frequência cardíaca, nem alterou a farmacocinética do vardenafil.

O vardenafil (10 mg) não potenciou o aumento do tempo de hemorragia provocado pelo ácido acetilsalicílico (2 x 81 mg).

4.6 Gravidez e aleitamento

Levitra não está indicado para utilização pela mulher. Não existem estudos com vardenafil em mulheres grávidas.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Dado que no decurso dos ensaios clínicos realizados com vardenafil foram notificadas tonturas e alterações da visão, os doentes devem ter conhecimento da forma como reagem a Levitra, antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Mais de 9500 doentes receberam Levitra nos ensaios clínicos. As reacções adversas foram geralmente de natureza ligeira a moderada e transitórias. As reacções adversas notificadas mais frequentemente ocorrendo em $\geq 10\%$ dos doentes consistem em cefaleias e rubor.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Foram notificadas as seguintes reacções adversas:

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1000, <1/100)*	Raras (≥1/10000, <1/1000)*	Desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sistema imunitário				Hipersensibilidade	
Perturbações do foro psiquiátrico				Ansiedade	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Tonturas	Sonolência	Síncope Convulsões Amnésia global transitória	
Afecções oculares incluindo as descritas nas investigações			Aumento do lacrimejo Perturbação visual (incluindo aumento da percepção à luz) Cromatopsia Conjuntivite Visão desfocada	Aumento da pressão intraocular	Neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica Defeitos visuais
Afecções do ouvido e do labirinto					Surdez súbita**
Cardiopatias incluindo as descritas nas investigações			Taquicardia Palpitações	Angina Pectoris Isquémia do miocárdio	Enfarte do miocárdio
Vasculopatias incluindo as descritas nas investigações	Rubor		Hipertensão Hipotensão Hipotensão Ortostática		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Congestão nasal	Dispneia Epistaxis	Edema da laringe	
Doenças gastrointestinais incluindo as descritas nas investigações		Dispepsia Náuseas	Alterações dos testes da função hepática Aumento da GGTP		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Reacção de fotossensibilidade Edema facial Erupções cutâneas		
Afecções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos incluindo as descritas nas investigações			Aumento da creatina fosfoquinase plasmática Mialgia Dor lombar	Rigidez muscular	
Doenças dos órgãos genitais e da mama				Priapismo Aumento das erecções (erecções prolongadas ou dolorosas)	

* Para as reacções adversas notificadas em < 1% dos doentes, apenas estão listadas as que merecem atenção especial, devido à sua possível associação com estados patológicos graves ou de relevância clínica.

** Tem sido notificada a diminuição ou perda súbita de audição num pequeno número de casos pós-comercialização e em ensaios clínicos com a utilização de inibidores de PDE5, incluindo o vardenafil.

Notificações pós-comercialização com outro fármaco desta classe: Vasculopatias: com outro fármaco desta classe foram notificados efeitos cardiovasculares graves em associação temporal na fase pós-comercialização, incluindo hemorragia cérebro-vascular, morte súbita cardíaca, acidente isquémico transitório, angina instável e arritmias ventriculares.

4.9 Sobredosagem

Em estudos de dose única, voluntários saudáveis toleraram doses até 80 mg por dia, sem manifestarem reacções adversas graves.

Foram notificados casos de dor lombar grave quando vardenafil foi administrado em doses elevadas e mais frequentemente que o regime posológico recomendado (40 mg duas vezes ao dia). Este facto não foi associado com qualquer toxicidade muscular ou neurológica.

Em casos de sobredosagem, devem ser adoptadas as medidas de apoio necessárias usuais. Não é previsível que a diálise renal acelere a taxa de depuração uma vez que o vardenafil apresenta uma extensa ligação às proteínas plasmáticas e não é significativamente eliminado através da urina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamento utilizado na disfunção erétil, código ATC: G04BE09

O vardenafil é uma terapêutica oral para melhorar a função erétil em homens com disfunção erétil. Em circunstâncias normais, i.e. com estimulação sexual, restabelece a função erétil diminuída através do aumento do fluxo sanguíneo para o pénis.

A erecção do pénis é um processo hemodinâmico. Durante a estimulação sexual o óxido nítrico é libertado. O óxido nítrico activa então a enzima guanilato ciclase, resultando num nível aumentado de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) nos corpos cavernosos. Isto por sua vez produz um relaxamento da musculatura lisa, permitindo um aumento do afluxo de sangue para o pénis. O nível de GMPc é regulado pela velocidade de síntese através da guanilato ciclase e pela velocidade de degradação através das fosfodiesterases que hidrolisam o GMPc (PDEs).

O vardenafil é um inibidor potente e selectivo da fosfodiesterase tipo 5 específica do GMPc (PDE5), a PDE mais abundante nos corpos cavernosos humanos. O vardenafil exerce uma potenciação dos efeitos do óxido nítrico endógeno nos corpos cavernosos através da inibição da PDE5. Quando o óxido nítrico é libertado como resposta à estimulação sexual, a inibição da PDE5 pelo vardenafil resulta no aumento dos níveis de GMPc nos corpos cavernosos. A estimulação sexual é pois requerida para que o vardenafil exerça os seus efeitos terapêuticos benéficos.

Estudos *in vitro* demonstraram que vardenafil é mais potente sobre a PDE5 que sobre as outras fosfodiesterases conhecidas (> 15 vezes relativamente à PDE6, > 130 vezes relativamente à PDE1, > 300 vezes relativamente à PDE11 e > 1000 vezes relativamente às PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 e PDE10).

Num estudo de pletismografia do pénis (RigiScan), 20 mg de vardenafil produziram, em alguns homens, erecções consideradas suficientes para penetração (60% de rigidez por RigiScan) após um período tão breve como 15 minutos após a administração. A resposta global destes indivíduos ao

varденаfil tornou-se estatisticamente significativa em comparação com o placebo 25 minutos após a administração.

O vardenafile provoca uma diminuição ligeira e transitória da pressão arterial que, na maioria dos casos, não se traduz em efeitos clínicos. Após a administração de doses de vardenafile de 20 mg e 40 mg as diminuições máximas médias da pressão arterial sistólica em supino foram de -6,9 mmHg com 20 mg e de -4,3 mmHg com 40 mg em comparação com placebo. Estes efeitos são consistentes com os efeitos vasodilatadores dos inibidores da PDE5 e devem-se provavelmente ao aumento do nível de GMPc nas células da musculatura lisa vascular. Em voluntários saudáveis do sexo masculino doses orais únicas e múltiplas de vardenafile até 40 mg não produziram alterações clinicamente relevantes dos ECG.

Um estudo de dose única, em dupla ocultação, cruzado, aleatorizado realizado em 59 indivíduos saudáveis do sexo masculino comparou os efeitos sobre o intervalo QT do vardenafile (10 e 80 mg), sildenafil (50 e 400 mg) e placebo. A moxifloxacina (400 mg) foi incluída como controle interno activo. Os efeitos sobre o intervalo QT foram medidos uma hora após a administração (tempo médio da Tmax para o vardenafile). O objectivo primário do estudo foi o de excluir um efeito superior a 10 mseg (i.e. demonstrar ausência de efeito) de uma dose oral individual de 80 mg de vardenafile sobre o intervalo QTc comparado com o placebo, tal como medido pela alteração da fórmula de correcção de Fridericia ($QTcF = QT/RR^{1/3}$) a partir do nível basal até 1 hora pós administração. Os resultados com vardenafile mostraram um aumento do intervalo QTc (Fridericia) comparativamente ao placebo de 8 mseg (IC 90%: 6-9) e de 10 mseg (IC 90%: 8-11) com as doses de 10 e 80 mg e um aumento do QTci de 4 mseg (IC 90%: 3-6) e de 6 mseg (IC 90%: 4-7) com as doses de 10 e 80 mg em comparação com o placebo uma hora após a administração. No Tmax apenas a alteração média do QTcF para o vardenafile 80 mg estava fora do limite estabelecido do estudo (média 10 mseg, IC 90% (8-11)). Ao usar a fórmula de correcção individual, nenhum dos valores se encontrou fora do limite.

Num estudo pós-comercialização separado de 44 voluntários saudáveis, doses individuais de 10 mg de vardenafile ou de 50 mg de sildenafil foram co-administradas concomitantemente com 400 mg de gatifloxacina, um fármaco com efeito QT comparável. Tanto o vardenafile como o sildenafil mostraram um aumento do efeito QTc Fridericia de 4 mseg (varденаfile) e de 5 mseg (sildenafil) quando comparados com o mesmo fármaco sozinho. Desconhece-se actualmente o impacto clínico destas alterações QT.

Outras informações relativas aos ensaios clínicos

Nos ensaios clínicos vardenafile foi administrado a mais de 3750 homens com disfunção erétil (DE) com idades entre os 18-89 anos, muitos dos quais apresentavam várias co-morbilidades. Mais de 1630 doentes foram tratados com Levitra por seis ou mais meses. Destes, mais de 730 foram tratados durante um período igual ou superior a um ano. Estiveram representados os seguintes grupos de doentes: idosos (22%), doentes com hipertensão (35%), diabetes mellitus (29%), doença isquémica cardíaca e outras doenças cardiovasculares (7%), doença pulmonar crónica (5%), hiperlipidemia (22%), depressão (5%), prostatectomia radical (9%). Os grupos seguintes não estiveram bem representados nos ensaios clínicos: idosos (> 75 anos, 2,4%), e doentes com certas condições cardiovasculares (ver secção 4.3). Não foram realizados ensaios clínicos em doentes com doenças do SNC (excepto lesões da espinal medula), doentes com compromisso hepático ou renal grave, cirurgia pélvica (excepto prostatectomia conservadora dos nervos) ou trauma ou radioterapia e desejo sexual hipoactivo ou deformações anatómicas do pénis.

No decurso dos ensaios pivot, o tratamento com vardenafile resultou numa melhoria da função erétil em comparação com o placebo. No pequeno número de doentes que tentaram relações sexuais durante um período de quatro a cinco horas após a administração a taxa de sucesso para a penetração e manutenção de erecção foi consistentemente superior ao placebo.

Nos estudos de dose fixa efectuados numa larga população de homens com disfunção erétil, 68% (5 mg), 76% (10 mg) e 80% (20 mg) dos doentes experimentaram penetrações bem sucedidas (SEP 2), em comparação com 49% dos doentes tratados com placebo, no decurso do período de três meses do estudo. A capacidade de manter a erecção (SEP 3) nesta larga população com DE foi de 53% (5 mg), 63% (10 mg) e 65% (20 mg) em comparação com 29% para o placebo.

Nos dados agrupados dos principais estudos de eficácia, a proporção de doentes que obteve uma penetração bem sucedida com vardenafil foi a seguinte: disfunção erétil psicogénica (77-87%), disfunção erétil mista (69-83%), disfunção erétil orgânica (64-75%), idosos (52-75%), doença isquémica cardíaca (70-73%), hiperlipidemia (62-73%), doença pulmonar crónica (74-78%), depressão (59-69%), e doentes concomitantemente tratados com anti-hipertensores (62-73%).

Num ensaio clínico em doentes com diabetes mellitus, doses de 10 e 20 mg de vardenafil aumentaram significativamente, comparativamente ao placebo, os resultados do índice da função erétil, a capacidade de obter e manter uma erecção suficientemente prolongada para uma relação sexual bem sucedida e a rigidez do pénis. Para os doentes que completaram três meses de tratamento as taxas de resposta relativamente à capacidade de obter e manter uma erecção foram respectivamente de 61% e 49% com 10 mg e de 64% e 54% com 20 mg de vardenafil, em comparação com 36% e 23% com o placebo.

Num ensaio clínico em doentes pós-prostatectomizados, doses de 10 e 20 mg de vardenafil melhoraram significativamente, comparativamente ao placebo, os resultados do índice da função erétil, a capacidade de obter e manter uma erecção suficientemente prolongada para uma relação sexual bem sucedida e a rigidez do pénis. Nos doentes que completaram três meses de tratamento as taxas de resposta relativamente à capacidade de obter e manter uma erecção foram de 47% e 37% com 10 mg e de 48% e 34% com 20 mg de vardenafil em comparação com os 22% e 10% obtidos com o placebo. Num ensaio clínico de dose flexível em doentes com Lesões da Espinal Medula, vardenafil melhorou significativamente os resultados do índice da função erétil, a capacidade de obter e manter uma erecção durante o tempo suficiente para uma relação sexual bem sucedida e a rigidez peniana em comparação com o placebo. O número de doentes que regressou a um valor normal do IIEF (>26) foi de 53% com vardenafil em comparação com 9% com placebo. As taxas de resposta para a capacidade de obter e manter uma erecção foram de 76% e 59% com vardenafil em comparação com 41% e 22% com placebo para os doentes que completaram três meses de tratamento e que foram clínica e estatisticamente significativos ($p < 0,001$).

A segurança e eficácia de vardenafil foi mantida no decurso dos estudos de longa duração.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O vardenafil é rapidamente absorvido observando-se que as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em alguns homens tão cedo como 15 minutos após administração oral. Contudo, em 90% do tempo, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas num intervalo de 30 a 120 minutos (mediana 60 minutos) após a administração oral em jejum. A biodisponibilidade oral absoluta média é de 15%. Após a administração oral de vardenafil a AUC e a C_{max} aumentam de forma quase proporcional à dose no intervalo posológico recomendado (5–20 mg).

Quando o vardenafil é administrado com uma refeição rica em gorduras (contendo 57% de gorduras), a velocidade de absorção é reduzida, com um aumento de 1 hora na mediana da t_{max} e uma redução média de 20% da C_{max} . A AUC do vardenafil não é afectada. Após uma refeição contendo 30% de gorduras a velocidade e o grau de absorção do vardenafil (t_{max} , C_{max} e AUC) permanecem inalteradas em comparação com a administração em jejum.

Distribuição

O valor médio do volume de distribuição no estado estacionário do vardenafil é de 208 l, indicativo de distribuição aos tecidos. O vardenafil e o seu principal metabolito circulante (M1) apresentam um elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 95% para o vardenafil ou para o M1). Tanto para o vardenafil como para o M1, a ligação às proteínas é independente da concentração total do fármaco.

Com base em medições de vardenafil no sêmen de indivíduos saudáveis 90 minutos após a administração, não mais que 0,00012% da dose administrada podem aparecer no sêmen dos doentes.

Metabolismo

O vardenafil é predominantemente metabolizado através do metabolismo hepático pela isoforma 3A4 do citocromo P450 (CYP) com alguma contribuição das isoformas CYP3A5 e CYP2C.

No Homem, um dos principais metabolitos circulantes (M1) resulta da desetilação do vardenafil o qual é sujeito a uma posterior metabolização com uma semi-vida de eliminação plasmática de aproximadamente 4 horas. Partes do M1 encontram-se na forma de glucoronido na circulação sistêmica. Em comparação com o vardenafil o metabolito M1 apresenta um perfil de selectividade semelhante relativamente à fosfodiesterase e uma potência *in vitro* para a fosfodiesterase tipo 5 de aproximadamente 28%, resultando numa contribuição de cerca de 7% para eficácia.

Eliminação

A taxa de depuração total do vardenafil do organismo é de 56 l/h com uma semi-vida terminal resultante de aproximadamente 4–5 horas. Após administração oral o vardenafil é excretado na forma de metabolitos predominantemente através das fezes (cerca de 91–95% da dose administrada) e em menor extensão através da urina (cerca de 2–6% da dose administrada).

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Idosos

A taxa de depuração hepática do vardenafil em voluntários saudáveis idosos (65 anos ou mais) foi reduzida em comparação com voluntários saudáveis jovens (18–45 anos). Em média, os idosos do sexo masculino, apresentaram uma AUC 52% mais elevada e uma C_{max} 34% mais elevada relativamente a indivíduos mais jovens do mesmo sexo (ver secção 4.2).

Insuficiência renal

Em voluntários com compromisso renal ligeiro a moderado (taxa de depuração da creatinina de 30-80 ml/min.), a farmacocinética do vardenafil foi similar à do grupo de controle com função renal normal. Em voluntários com compromisso renal grave (taxa de depuração da creatinina < 30 ml/min.) a AUC média aumentou 21% e a C_{max} diminuiu 23% em comparação com voluntários sem compromisso renal. Não se observou nenhuma correlação estatisticamente significativa entre a taxa de depuração da creatinina e a exposição ao vardenafil (AUC e C_{max}) (ver secção 4.2). A farmacocinética do vardenafil não foi estudada em doentes submetidos a diálise (ver secção 4.3).

Insuficiência hepática

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (Child-Pugh A e B), a taxa de depuração do vardenafil foi reduzida em proporção ao grau de compromisso hepático. Em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A), a AUC e a C_{max} médias do vardenafil foram aumentadas em 17% e 22% respectivamente, em comparação com o grupo controle de indivíduos saudáveis. Em doentes com compromisso moderado (Child-Pugh B), a AUC e a C_{max} médias do vardenafil foram aumentadas 160% e 133% respectivamente, em comparação com o grupo controle de indivíduos saudáveis (ver secção 4.2). A farmacocinética do vardenafil não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) (ver secção 4.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

crospovidona
estearato de magnésio
celulose microcristalina
sílica coloidal anidra

Revestimento do comprimido:

macrogol 400
hipromelose
dióxido de titânio (E171)
óxido de ferro amarelo (E172)
óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não são necessárias precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de folha PP/Alumínio em embalagens de 2, 4, 8 e 12 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/248/001-004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 6 Março 2003

Data da última renovação : 6 Março 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levitra 10 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 10 mg de vardenafil (na forma de cloridrato tri-hidratado).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos circulares de cor laranja, com a cruz-BAYER gravada numa das faces e “10” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da disfunção eréctil em homens adultos. Disfunção eréctil é a incapacidade para obter ou manter uma erecção do pénis suficiente para um desempenho sexual satisfatório.

Para que Levitra seja eficaz é necessário que haja estimulação sexual.

Levitra não está indicado para utilização em mulheres.

4.2 Posologia e modo de administração

Utilização em homens adultos

A dose recomendada é de 10 mg administrada de acordo com as necessidades aproximadamente 25 a 60 minutos antes da actividade sexual. Com base na eficácia e tolerabilidade a dose pode ser aumentada para 20 mg ou diminuída para 5 mg. A dose máxima recomendada é de 20 mg. A frequência máxima de administração recomendada é de uma vez ao dia. Levitra pode ser administrado com ou sem alimentos. O início de actividade pode ser atrasado se administrado juntamente com uma refeição com elevado teor em gorduras (ver secção 5.2).

Utilização em homens idosos

Dado que a taxa de depuração de vardenafil se encontra diminuída em doentes idosos (ver secção 5.2) a primeira administração deve efectuar-se utilizando a dose de 5 mg. Com base na eficácia e tolerabilidade a dose pode ser aumentada para 10 mg e 20 mg.

Utilização em crianças e adolescentes

Levitra não se encontra indicado em indivíduos de idade inferior a 18 anos. Não existe nenhuma indicação relevante para utilização de Levitra em crianças.

Utilização em doentes com compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado (Child-Pugh A-B) deve ser considerada uma dose inicial de 5 mg. Com base na tolerabilidade e na eficácia a dose pode posteriormente ser

aumentada. A dose máxima recomendada em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) é de 10 mg (ver secções 4.3 e 5.2).

Utilização em doentes com compromisso renal

Nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado não é necessário ajuste posológico.

Em doentes com compromisso renal grave (taxa de depuração de creatinina < 30 ml/min.), deve considerar-se uma dose inicial de 5 mg. Com base na tolerabilidade e na eficácia a dose pode ser aumentada para 10 mg e 20 mg.

Utilização em doentes a usar outros medicamentos

Quando usado em associação com os inibidores do CYP3A4, tais como eritromicina ou claritromicina, a dose de vardenafil não deve exceder os 5 mg (ver secção 4.5).

Para administração por via oral

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

A co-administração de vardenafil com nitratos ou dadores de óxido nítrico (tais como o nitrito de amilo) em qualquer forma, é contra-indicada (ver secções 4.5 e 5.1).

Levitra está contra-indicado em doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido à neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica (NAION), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor de PDE5 (ver secção 4.4).

Os medicamentos para o tratamento da disfunção erétil não devem geralmente ser usados em homens para os quais não é aconselhável actividade sexual (ex. doentes com doenças cardiovasculares graves tais como angina instável ou insuficiência cardíaca grave [New York Heart Association III ou IV]).

A segurança de vardenafil não foi estudada nos seguintes sub-grupos de doentes, pelo que a sua utilização está contra-indicada até estar disponível mais informação:

- compromisso hepático grave (Child-Pugh C),
- doença renal terminal carecendo de diálise,
- hipotensão (pressão sanguínea < 90/50 mmHg),
- antecedentes recentes de acidente vascular cerebral ou enfarte do miocárdio (nos últimos 6 meses),
- angina instável e perturbações hereditárias degenerativas da retina tais como retinite pigmentosa.

A utilização concomitante de vardenafil com os inibidores potentes do CYP3A4 cetoconazol e itraconazol (forma oral) está contra-indicada em homens com mais de 75 anos.

A utilização concomitante de vardenafil com inibidores da protease do VIH tais como o ritonavir e indinavir está contra-indicada, pois são inibidores muito potentes do CYP3A4 (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes de se considerar o tratamento farmacológico deve proceder-se à realização de um exame físico e da história clínica para diagnóstico da disfunção erétil e determinação das potenciais causas subjacentes.

Antes de iniciar qualquer tratamento para a disfunção erétil o médico deve considerar a situação cardiovascular dos seus doentes, uma vez que existe um grau de risco cardíaco associado à actividade sexual (ver secção 4.3). Vardenafil possui propriedades vasodilatadoras de onde resultam diminuições ligeiras e transitórias da pressão sanguínea (ver secção 5.1). Doentes com obstrução do fluxo

ventricular esquerdo, ex.: estenose da aorta e estenose subaortica hipertrófica idiopática, podem ser sensíveis à acção de vasodilatadores, incluindo os inibidores da fosfodiesterase Tipo 5.

Os medicamentos para tratamento da disfunção eréctil devem ser usados com prudência em doentes com deformações anatómicas do pénis (tais como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie), ou em doentes com condições predisponentes à ocorrência de priapismo (tais como anemia das células falciformes, mieloma múltiplo ou leucemia).

A segurança e eficácia de associações de vardenafil com outros tratamentos para a disfunção eréctil não foi estudada. Por este motivo, a utilização deste tipo de associações não é recomendada.

A utilização concomitante de bloqueadores alfa e de vardenafil pode, em alguns doentes, resultar em hipotensão sintomática, pois ambos são vasodilatadores. O tratamento concomitante com vardenafil só deve ser iniciado caso o doente esteja estabilizado com o tratamento com o bloqueador alfa. Naqueles doentes, que estão estabilizados com terapêutica com bloqueadores alfa, vardenafil deve ser iniciado com a dose inicial recomendada mais baixa de 5 mg. Vardenafil pode ser administrado em qualquer altura com tansulosina. Deve-se considerar fazer um intervalo entre tomas quando vardenafil é prescrito concomitantemente com outros bloqueadores alfa (ver secção 4.5). Em doentes já a tomar uma dose de vardenafil otimizada, o tratamento com bloqueadores alfa deve ser iniciado com a dosagem mais baixa. O aumento gradual da dose do bloqueador alfa pode estar associado a uma diminuição acrescida da pressão arterial em doentes que estão a tomar vardenafil.

A utilização concomitante de vardenafil com inibidores potentes do CYP3A4 tais como o itraconazol e o cetoconazol (forma oral) deve ser evitada pois obtém-se concentrações plasmáticas de vardenafil muito elevadas quando estes medicamentos são associados (ver secções 4.5 e 4.3).

Em caso de administração concomitante de inibidores moderados do CYP3A4, tais como eritromicina e claritromicina, pode ser necessário ajustar a dose de vardenafil (ver secções 4.5 e 4.2).

A ingestão simultânea de sumo de toranja pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de vardenafil. Esta associação deve ser evitada (ver secção 4.5).

Foi demonstrado que doses orais individuais de 10 mg e 80 mg de vardenafil provocam um prolongamento do intervalo QTc num valor médio de 8 mseg e 10 mseg respectivamente. E doses individuais de 10 mg de vardenafil co-administrado concomitantemente com 400 mg de gatifloxacina, um fármaco com efeito QT comparável, demonstraram um efeito QTc aditivo de 4 mseg quando comparado com o mesmo fármaco sozinho. O impacto clínico destas alterações QT é desconhecido (ver secção 5.1).

A relevância clínica desta observação é desconhecida e não pode ser generalizada a todos os doentes, em todas as circunstâncias, pois depende de factores de risco e susceptibilidades individuais que se podem manifestar em qualquer momento em qualquer doente. É conveniente evitar o uso de medicamentos que podem prolongar o intervalo QTc, incluindo o vardenafil, em doentes com factores de risco relevantes, tais como, hipocalémia; prolongamento congénito do intervalo QT; administração concomitante de medicamentos anti-arrítmicos da Classe I (ex.: quinidina, procainamida) ou Classe III (ex.: amiodarona, sotalol).

Têm sido notificados defeitos visuais e casos de neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica (NAION) relacionados com a toma de Levitra e de outros inibidores de PDE5. O doente deve ser avisado que, em caso de defeito visual súbito, deve parar de tomar Levitra e consultar imediatamente o médico (ver secção 4.3).

Estudos efectuados *in vitro*, com plaquetas humanas, indicam que vardenafil não possui por si só efeitos anti-agregantes, embora em concentrações elevadas (super-terapêuticas) potencie o efeito anti-agregante do dador de óxido nítrico, nitroprussiato de sódio. No Homem, vardenafil não exerce efeito sobre o tempo de hemorragia, tanto sozinho como em associação com ácido acetilsalicílico (ver secção 4.5). Não existe informação disponível sobre a segurança de administração de vardenafil em doentes com alterações da hemostase ou úlcera péptica activa. Por este motivo vardenafil apenas deve ser administrado a estes doentes após uma cautelosa avaliação risco-benefício.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre vardenafil

Estudos *in vitro*:

Vardenafil é metabolizado predominantemente por enzimas hepáticas através da isoforma 3A4 do citocromo P450 (CYP), com alguma contribuição das isoformas CYP3A5 e CYP2C. Assim, os inibidores destas isoenzimas podem reduzir a taxa de depuração do vardenafil.

Estudos *in vivo*:

A administração concomitante do inibidor das proteases do VIH indinavir (800 mg três vezes ao dia), um potente inibidor do CYP3A4, com vardenafil (10 mg) resultou num aumento de 16 e de 7 vezes da AUC e da C_{max} de vardenafil, respectivamente. Ao fim de 24 horas, os níveis plasmáticos de vardenafil tinham diminuído para aproximadamente 4% dos níveis plasmáticos máximos de vardenafil (C_{max}).

A administração concomitante de vardenafil 5 mg com ritonavir (600 mg duas vezes ao dia) resultou num aumento de 13 vezes da C_{max} de vardenafil e num aumento de 49 vezes na AUC_{0-24} do vardenafil. A interação é consequência do bloqueio do metabolismo hepático de Levitra pelo ritonavir, um inibidor do CYP3A4 muito potente, que também inibe o CYP2C9. O ritonavir prolonga significativamente a semi-vida do Levitra para 25,7 horas (ver secção 4.3).

A administração concomitante de cetoconazol (200 mg), um potente inibidor do CYP3A4, com vardenafil (5 mg) resultou num aumento de 10 e de 4 vezes da AUC e da C_{max} de vardenafil, respectivamente (ver secção 4.4).

Embora não se tenham realizado estudos de interação específicos é previsível que a utilização concomitante de outros inibidores potentes do CYP3A4 (tais como o itraconazol) produzam níveis plasmáticos de vardenafil comparáveis aos produzidos pelo cetoconazol. A utilização concomitante de vardenafil com inibidores potentes do CYP3A4 tais como o itraconazol e o cetoconazol (via oral) deve ser evitada (ver secções 4.3 e 4.4). A utilização concomitante de vardenafil com itraconazol ou cetoconazol é contra-indicada em homens com idade superior a 75 anos (ver secção 4.3).

A administração concomitante de eritromicina (500 mg três vezes ao dia), um inibidor do CYP3A4, com vardenafil (5 mg) resultou num aumento de 4 vezes na AUC do vardenafil e de 3 vezes na C_{max} . Embora não tenha sido conduzido um estudo de interação específica, prevê-se que a co-administração de claritromicina resulte em efeitos similares na AUC e C_{max} . Pode ser necessário ajustar a posologia de vardenafil quando usado em associação com um inibidor CYP 3A4 moderado, tal como a eritromicina ou a claritromicina (ver secções 4.2 e 4.4). A cimetidina (400 mg duas vezes ao dia), um inibidor não específico do citocromo P450, não exerceu efeito sobre a AUC e a C_{max} do vardenafil, quando co-administrada com vardenafil (20 mg) a voluntários saudáveis.

Sendo um inibidor fraco do metabolismo do CYP3A4 a nível da parede intestinal, o sumo de toranja poderá dar origem a aumentos modestos dos níveis plasmáticos de vardenafil (ver secção 4.4).

A farmacocinética do vardenafil (20 mg) não foi afectada pela administração concomitante do antagonista-H₂, ranitidina (150 mg duas vezes ao dia), digoxina, varfarina, glibenclamida, álcool, (nível sanguíneo máximo médio de álcool de 73 mg/dl) ou doses únicas de antiácido (hidróxido de magnésio/hidróxido de alumínio).

Apesar de não se terem realizado estudos específicos de interação para todos os medicamentos, a análise farmacocinética da população não mostrou que a administração concomitante dos medicamentos seguidamente indicados exercesse efeito sobre a farmacocinética de vardenafil: ácido acetilsalicílico, IECA, bloqueadores beta, inibidores fracos do CYP3A4, diuréticos e medicamentos para o tratamento da diabetes (sulfonilureias e metformina).

Efeitos de vardenafil sobre outros medicamentos

Não existem dados sobre a interacção de vardenafil e de inibidores não específicos da fosfodiesterase, tais como a teofilina ou o dipiridamol.

Estudos *in vivo*:

Num estudo realizado em 18 voluntários saudáveis do sexo masculino não se observou potenciação do efeito hipotensor da nitroglicerina sublingual (0,4 mg) quando se administrou vardenafil (10 mg) a intervalos variáveis (de 1 h a 24 h) antes da dose de nitroglicerina. Em indivíduos saudáveis de meia idade Vardenafil 20 mg potenciou os efeitos hipotensores da nitroglicerina sub-lingual (0,4 mg) tomada 1 e 4 horas após a administração de vardenafil. Não se observou efeito sobre a pressão sanguínea quando a nitroglicerina foi tomada 24 horas após a administração de doses individuais de 20 mg de vardenafil. Contudo, não existe informação em doentes sobre a possível potenciação dos efeitos hipotensores dos nitratos pelo vardenafil, estando por isso contra-indicado o seu uso concomitante (ver secção 4.3).

O nicorandilo é um composto híbrido activador dos canais de potássio (abertura) e nitrato. Devido ao seu componente nitrato, este fármaco tem o potencial de gerar interacções graves com o vardenafil.

Uma vez que a monoterapia com bloqueadores alfa pode provocar uma acentuada descida da pressão sanguínea, especialmente hipotensão postural e síncope, realizaram-se estudos de interacção com vardenafil. Em dois estudos de interacções em voluntários saudáveis normotensos, após titulação forçada a doses elevadas dos bloqueadores alfa tansulosina ou terazosina, foi notificada hipotensão (sintomática em alguns casos) num número significativo de indivíduos, após co-administração de vardenafil. Entre os indivíduos tratados com terazosina, observou-se com mais frequência hipotensão quando vardenafil e terazosina foram administrados simultaneamente, do que quando a administração foi separada por um intervalo de 6 horas.

Com base em resultados de estudos de interacções conduzidos com vardenafil em doentes com hiperplasia benigna da próstata (HBP) com terapêutica estabilizada com tansulosina ou terazosina:

- Quando se administrou vardenafil em doses de 5, 10 ou 20 mg, num quadro de terapêutica estabilizada com tansulosina, não se verificou uma redução sintomática da pressão sanguínea, ainda que 3/21 dos indivíduos tratados com tansulosina tenham exibido uma pressão sanguínea sistólica transitória de 85 mmHg.
- Quando se administrou 5 mg de vardenafil simultaneamente com 5 ou 10 mg de terazosina, um dos 21 doentes experimentou hipotensão postural sintomática. Não se verificou hipotensão quando a administração de 5 mg de vardenafil e terazosina foi separada por 6 horas.

Assim, o tratamento concomitante só deve ser iniciado se o doente estiver estabilizado na sua terapêutica com bloqueadores alfa. Naqueles doentes, que estão estabilizados com terapêutica com bloqueador alfa, vardenafil deve ser iniciado com a dose inicial recomendada mais baixa de 5 mg. Levitra pode ser administrado em qualquer altura com tansulosina. Deve-se considerar fazer um intervalo entre tomas quando vardenafil é prescrito concomitantemente com outros bloqueadores alfa (ver secção 4.4).

Não foram demonstradas interacções significativas quando foi concomitantemente administrada varfarina (25 mg), a qual é metabolizada pelo CYP2C9, ou digoxina (0,375 mg) com vardenafil (20 mg). A biodisponibilidade relativa da glibenclamida (3,5 mg) não foi afectada quando foi concomitantemente administrada com vardenafil (20 mg). Num estudo específico em que vardenafil (20 mg) foi co-administrado com nifedipina de libertação lenta (30 mg ou 60 mg) a doentes hipertensos houve uma redução adicional de 6 mmHg da pressão arterial sistólica em supino e de 5 mmHg da pressão arterial diastólica em supino, acompanhada por um aumento de 4 bpm na frequência cardíaca.

Quando vardenafil (20 mg) e álcool (nível sanguíneo máximo médio de álcool de 73 mg/dl) foram simultaneamente ingeridos, o vardenafil não potenciou os efeitos do álcool sobre a pressão arterial e frequência cardíaca, nem alterou a farmacocinética do vardenafil.

O vardenafil (10 mg) não potenciou o aumento do tempo de hemorragia provocado pelo ácido acetilsalicílico (2 x 81 mg).

4.6 Gravidez e aleitamento

Levitra não está indicado para utilização pela mulher. Não existem estudos com vardenafil em mulheres grávidas.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Dado que no decurso dos ensaios clínicos realizados com vardenafil foram notificadas tonturas e alterações da visão, os doentes devem ter conhecimento da forma como reagem a Levitra, antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Mais de 9500 doentes receberam Levitra nos ensaios clínicos. As reacções adversas foram geralmente de natureza ligeira a moderada e transitórias. As reacções adversas notificadas mais frequentemente ocorrendo em $\geq 10\%$ dos doentes consistem em cefaleias e rubor.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Foram notificadas as seguintes reacções adversas:

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1000, <1/100)*	Raras (≥1/10000, <1/1000)*	Desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sistema imunitário				Hipersensibilidade	
Perturbações do foro psiquiátrico				Ansiedade	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Tonturas	Sonolência	Síncope Convulsões Amnésia global transitória	
Afecções oculares incluindo as descritas nas investigações			Aumento do lacrimejo Perturbação visual (incluindo aumento da percepção à luz) Cromatopsia Conjuntivite Visão desfocada	Aumento da pressão intraocular	Neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica Defeitos visuais
Afecções do ouvido e do labirinto					Surdez súbita**
Cardiopatias incluindo as descritas nas investigações			Taquicardia Palitações	Angina Pectoris Isquémia do miocárdio	Enfarte do miocárdio
Vasculopatias incluindo as descritas nas investigações	Rubor		Hipertensão Hipotensão Hipotensão Ortostática		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Congestão nasal	Dispneia Epistaxis	Edema da laringe	
Doenças gastrointestinais incluindo as descritas nas investigações		Dispepsia Náuseas	Alterações dos testes da função hepática Aumento da GGTP		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas			Reacção de fotossensibilidade e Edema facial Erupções cutâneas		
Afecções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos incluindo as descritas nas investigações			Aumento da creatina fosfoquinase plasmática Mialgia Dor lombar	Rigidez muscular	
Doenças dos órgãos genitais e da mama				Priapismo Aumento das erecções (erecções prolongadas ou dolorosas)	

* Para as reacções adversas notificadas em < 1% dos doentes, apenas estão listadas as que merecem atenção especial, devido à sua possível associação com estados patológicos graves ou de relevância clínica.

** Tem sido notificada a diminuição ou perda súbita de audição num pequeno número de casos pós-comercialização e em ensaios clínicos com a utilização de inibidores de PDE5, incluindo o vardenafil.

Notificações pós-comercialização com outro fármaco desta classe: Vasculopatias: com outro fármaco desta classe foram notificados efeitos cardiovasculares graves em associação temporal na fase pós-comercialização, incluindo hemorragia cérebro-vascular, morte súbita cardíaca, acidente isquémico transitório, angina instável e arritmias ventriculares.

4.9 Sobredosagem

Em estudos de dose única, voluntários saudáveis toleraram doses até 80 mg por dia, sem manifestarem reacções adversas graves.

Foram notificados casos de dor lombar grave quando vardenafil foi administrado em doses elevadas e mais frequentemente que o regime posológico recomendado (40 mg duas vezes ao dia). Este facto não foi associado com qualquer toxicidade muscular ou neurológica.

Em casos de sobredosagem, devem ser adoptadas as medidas de apoio necessárias usuais. Não é previsível que a diálise renal acelere a taxa de depuração uma vez que o vardenafil apresenta uma extensa ligação às proteínas plasmáticas e não é significativamente eliminado através da urina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamento utilizado na disfunção erétil, código ATC: G04BE09

O vardenafil é uma terapêutica oral para melhorar a função erétil em homens com disfunção erétil. Em circunstâncias normais, i.e. com estimulação sexual, restabelece a função erétil diminuída através do aumento do fluxo sanguíneo para o pénis.

A erecção do pénis é um processo hemodinâmico. Durante a estimulação sexual o óxido nítrico é libertado. O óxido nítrico activa então a enzima guanilato ciclase, resultando num nível aumentado de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) nos corpos cavernosos. Isto por sua vez produz um relaxamento da musculatura lisa, permitindo um aumento do afluxo de sangue para o pénis. O nível de GMPc é regulado pela velocidade de síntese através da guanilato ciclase e pela velocidade de degradação através das fosfodiesterases que hidrolisam o GMPc (PDEs).

O vardenafil é um inibidor potente e selectivo da fosfodiesterase tipo 5 específica do GMPc (PDE5), a PDE mais abundante nos corpos cavernosos humanos. O vardenafil exerce uma potenciação dos efeitos do óxido nítrico endógeno nos corpos cavernosos através da inibição da PDE5. Quando o óxido nítrico é libertado como resposta à estimulação sexual, a inibição da PDE5 pelo vardenafil resulta no aumento dos níveis de GMPc nos corpos cavernosos. A estimulação sexual é pois requerida para que o vardenafil exerça os seus efeitos terapêuticos benéficos.

Estudos *in vitro* demonstraram que vardenafil é mais potente sobre a PDE5 que sobre as outras fosfodiesterases conhecidas (> 15 vezes relativamente à PDE6, > 130 vezes relativamente à PDE1, > 300 vezes relativamente à PDE11 e > 1000 vezes relativamente às PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 e PDE10).

Num estudo de pletismografia do pénis (RigiScan), 20 mg de vardenafil produziram, em alguns homens, erecções consideradas suficientes para penetração (60% de rigidez por RigiScan) após um período tão breve como 15 minutos após a administração. A resposta global destes indivíduos ao

varденаfil tornou-se estatisticamente significativa em comparação com o placebo 25 minutos após a administração.

O vardenafile provoca uma diminuição ligeira e transitória da pressão arterial que, na maioria dos casos, não se traduz em efeitos clínicos. Após a administração de doses de vardenafile de 20 mg e 40 mg as diminuições máximas médias da pressão arterial sistólica em supino foram de -6,9 mmHg com 20 mg e de -4,3 mmHg com 40 mg em comparação com placebo. Estes efeitos são consistentes com os efeitos vasodilatadores dos inibidores da PDE5 e devem-se provavelmente ao aumento do nível de GMPc nas células da musculatura lisa vascular. Em voluntários saudáveis do sexo masculino doses orais únicas e múltiplas de vardenafile até 40 mg não produziram alterações clinicamente relevantes dos ECG.

Um estudo de dose única, em dupla ocultação, cruzado, aleatorizado realizado em 59 indivíduos saudáveis do sexo masculino comparou os efeitos sobre o intervalo QT do vardenafile (10 e 80 mg), sildenafil (50 e 400 mg) e placebo. A moxifloxacina (400 mg) foi incluída como controle interno activo. Os efeitos sobre o intervalo QT foram medidos uma hora após a administração (tempo médio da Tmax para o vardenafile). O objectivo primário do estudo foi o de excluir um efeito superior a 10 mseg (i.e. demonstrar ausência de efeito) de uma dose oral individual de 80 mg de vardenafile sobre o intervalo QTc comparado com o placebo, tal como medido pela alteração da fórmula de correcção de Fridericia ($QTcF = QT/RR^{1/3}$) a partir do nível basal até 1 hora pós administração. Os resultados com vardenafile mostraram um aumento do intervalo QTc (Fridericia) comparativamente ao placebo de 8 mseg (IC 90%: 6-9) e de 10 mseg (IC 90%: 8-11) com as doses de 10 e 80 mg e um aumento do QTci de 4 mseg (IC 90%: 3-6) e de 6 mseg (IC 90%: 4-7) com as doses de 10 e 80 mg em comparação com o placebo uma hora após a administração. No Tmax apenas a alteração média do QTcF para o vardenafile 80 mg estava fora do limite estabelecido do estudo (média 10 mseg, IC 90% (8-11)). Ao usar a fórmula de correcção individual, nenhum dos valores se encontrou fora do limite.

Num estudo pós-comercialização separado de 44 voluntários saudáveis, doses individuais de 10 mg de vardenafile ou de 50 mg de sildenafil foram co-administradas concomitantemente com 400 mg de gatifloxacina, um fármaco com efeito QT comparável. Tanto o vardenafile como o sildenafil mostraram um aumento do efeito QTc Fridericia de 4 mseg (varденаfile) e de 5 mseg (sildenafil) quando comparados com o mesmo fármaco sozinho. Desconhece-se actualmente o impacto clínico destas alterações QT.

Outras informações relativas aos ensaios clínicos

Nos ensaios clínicos vardenafile foi administrado a mais de 3750 homens com disfunção erétil (DE) com idades entre os 18-89 anos, muitos dos quais apresentavam várias co-morbilidades. Mais de 1630 doentes foram tratados com Levitra por seis ou mais meses. Destes, mais de 730 foram tratados durante um período igual ou superior a um ano. Estiveram representados os seguintes grupos de doentes: idosos (22%), doentes com hipertensão (35%), diabetes mellitus (29%), doença isquémica cardíaca e outras doenças cardiovasculares (7%), doença pulmonar crónica (5%), hiperlipidemia (22%), depressão (5%), prostatectomia radical (9%). Os grupos seguintes não estiveram bem representados nos ensaios clínicos: idosos (> 75 anos, 2,4%), e doentes com certas condições cardiovasculares (ver secção 4.3). Não foram realizados ensaios clínicos em doentes com doenças do SNC (excepto lesões da espinal medula), doentes com compromisso hepático ou renal grave, cirurgia pélvica (excepto prostatectomia conservadora dos nervos) ou trauma ou radioterapia e desejo sexual hipoactivo ou deformações anatómicas do pénis.

No decurso dos ensaios pivot, o tratamento com vardenafile resultou numa melhoria da função erétil em comparação com o placebo. No pequeno número de doentes que tentaram relações sexuais durante um período de quatro a cinco horas após a administração a taxa de sucesso para a penetração e manutenção de erecção foi consistentemente superior ao placebo.

Nos estudos de dose fixa efectuados numa larga população de homens com disfunção erétil, 68% (5 mg), 76% (10 mg) e 80% (20 mg) dos doentes experimentaram penetrações bem sucedidas (SEP 2), em comparação com 49% dos doentes tratados com placebo, no decurso do período de três meses do estudo. A capacidade de manter a erecção (SEP 3) nesta larga população com DE foi de 53% (5 mg), 63% (10 mg) e 65% (20 mg) em comparação com 29% para o placebo.

Nos dados agrupados dos principais estudos de eficácia, a proporção de doentes que obteve uma penetração bem sucedida com vardenafil foi a seguinte: disfunção erétil psicogénica (77-87%), disfunção erétil mista (69-83%), disfunção erétil orgânica (64-75%), idosos (52-75%), doença isquémica cardíaca (70-73%), hiperlipidemia (62-73%), doença pulmonar crónica (74-78%), depressão (59-69%), e doentes concomitantemente tratados com anti-hipertensores (62-73%).

Num ensaio clínico em doentes com diabetes mellitus, doses de 10 e 20 mg de vardenafil aumentaram significativamente, comparativamente ao placebo, os resultados do índice da função erétil, a capacidade de obter e manter uma erecção suficientemente prolongada para uma relação sexual bem sucedida e a rigidez do pénis. Para os doentes que completaram três meses de tratamento as taxas de resposta relativamente à capacidade de obter e manter uma erecção foram respectivamente de 61% e 49% com 10 mg e de 64% e 54% com 20 mg de vardenafil, em comparação com 36% e 23% com o placebo.

Num ensaio clínico em doentes pós-prostatectomizados, doses de 10 e 20 mg de vardenafil melhoraram significativamente, comparativamente ao placebo, os resultados do índice da função erétil, a capacidade de obter e manter uma erecção suficientemente prolongada para uma relação sexual bem sucedida e a rigidez do pénis. Nos doentes que completaram três meses de tratamento as taxas de resposta relativamente à capacidade de obter e manter uma erecção foram de 47% e 37% com 10 mg e de 48% e 34% com 20 mg de vardenafil em comparação com os 22% e 10% obtidos com o placebo. Num ensaio clínico de dose flexível em doentes com Lesões da Espinal Medula, vardenafil melhorou significativamente os resultados do índice da função erétil, a capacidade de obter e manter uma erecção durante o tempo suficiente para uma relação sexual bem sucedida e a rigidez peniana em comparação com o placebo. O número de doentes que regressou a um valor normal do IIEF (>26) foi de 53% com vardenafil em comparação com 9% com placebo. As taxas de resposta para a capacidade de obter e manter uma erecção foram de 76% e 59% com vardenafil em comparação com 41% e 22% com placebo para os doentes que completaram três meses de tratamento e que foram clínica e estatisticamente significativos ($p < 0,001$).

A segurança e eficácia de vardenafil foi mantida no decurso dos estudos de longa duração.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O vardenafil é rapidamente absorvido observando-se que as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em alguns homens tão cedo como 15 minutos após administração oral. Contudo, em 90% do tempo, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas num intervalo de 30 a 120 minutos (mediana 60 minutos) após a administração oral em jejum. A biodisponibilidade oral absoluta média é de 15%. Após a administração oral de vardenafil a AUC e a C_{max} aumentam de forma quase proporcional à dose no intervalo posológico recomendado (5–20 mg).

Quando o vardenafil é administrado com uma refeição rica em gorduras (contendo 57% de gorduras), a velocidade de absorção é reduzida, com um aumento de 1 hora na mediana da t_{max} e uma redução média de 20% da C_{max} . A AUC do vardenafil não é afectada. Após uma refeição contendo 30% de gorduras a velocidade e o grau de absorção do vardenafil (t_{max} , C_{max} e AUC) permanecem inalteradas em comparação com a administração em jejum.

Distribuição

O valor médio do volume de distribuição no estado estacionário do vardenafil é de 208 l, indicativo de distribuição aos tecidos. O vardenafil e o seu principal metabolito circulante (M1) apresentam um elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 95% para o vardenafil ou para o M1). Tanto para o vardenafil como para o M1, a ligação às proteínas é independente da concentração total do fármaco.

Com base em medições de vardenafil no sêmen de indivíduos saudáveis 90 minutos após a administração, não mais que 0,00012% da dose administrada podem aparecer no sêmen dos doentes.

Metabolismo

O vardenafil é predominantemente metabolizado através do metabolismo hepático pela isoforma 3A4 do citocromo P450 (CYP) com alguma contribuição das isoformas CYP3A5 e CYP2C.

No Homem, um dos principais metabolitos circulantes (M1) resulta da desetilação do vardenafil o qual é sujeito a uma posterior metabolização com uma semi-vida de eliminação plasmática de aproximadamente 4 horas. Partes do M1 encontram-se na forma de glucoronido na circulação sistêmica. Em comparação com o vardenafil o metabolito M1 apresenta um perfil de selectividade semelhante relativamente à fosfodiesterase e uma potência *in vitro* para a fosfodiesterase tipo 5 de aproximadamente 28%, resultando numa contribuição de cerca de 7% para eficácia.

Eliminação

A taxa de depuração total do vardenafil do organismo é de 56 l/h com uma semi-vida terminal resultante de aproximadamente 4–5 horas. Após administração oral o vardenafil é excretado na forma de metabolitos predominantemente através das fezes (cerca de 91–95% da dose administrada) e em menor extensão através da urina (cerca de 2–6% da dose administrada).

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Idosos

A taxa de depuração hepática do vardenafil em voluntários saudáveis idosos (65 anos ou mais) foi reduzida em comparação com voluntários saudáveis jovens (18–45 anos). Em média, os idosos do sexo masculino, apresentaram uma AUC 52% mais elevada e uma C_{max} 34% mais elevada relativamente a indivíduos mais jovens do mesmo sexo (ver secção 4.2).

Insuficiência renal

Em voluntários com compromisso renal ligeiro a moderado (taxa de depuração da creatinina de 30-80 ml/min.), a farmacocinética do vardenafil foi similar à do grupo de controle com função renal normal. Em voluntários com compromisso renal grave (taxa de depuração da creatinina < 30 ml/min.) a AUC média aumentou 21% e a C_{max} diminuiu 23% em comparação com voluntários sem compromisso renal. Não se observou nenhuma correlação estatisticamente significativa entre a taxa de depuração da creatinina e a exposição ao vardenafil (AUC e C_{max}) (ver secção 4.2). A farmacocinética do vardenafil não foi estudada em doentes submetidos a diálise (ver secção 4.3).

Insuficiência hepática

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (Child-Pugh A e B), a taxa de depuração do vardenafil foi reduzida em proporção ao grau de compromisso hepático. Em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A), a AUC e a C_{max} médias do vardenafil foram aumentadas em 17% e 22% respectivamente, em comparação com o grupo controle de indivíduos saudáveis. Em doentes com compromisso moderado (Child-Pugh B), a AUC e a C_{max} médias do vardenafil foram aumentadas 160% e 133% respectivamente, em comparação com o grupo controle de indivíduos saudáveis (ver secção 4.2). A farmacocinética do vardenafil não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) (ver secção 4.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

crospovidona
estearato de magnésio
celulose microcristalina
sílica coloidal anidra

Revestimento do comprimido:

macrogol 400
hipromelose
dióxido de titânio (E171)
óxido de ferro amarelo (E172)
óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não são necessárias precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de folha PP/Alumínio em embalagens de 2, 4, 8 e 12 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/248/005-008

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 6 Março 2003

Data da última renovação : 6 Março 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levitra 20 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 20 mg de vardenafil (na forma de cloridrato tri-hidratado).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos circulares de cor laranja, com a cruz-BAYER gravada numa das faces e “20” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da disfunção eréctil em homens adultos. Disfunção eréctil é a incapacidade para obter ou manter uma erecção do pénis suficiente para um desempenho sexual satisfatório.

Para que Levitra seja eficaz é necessário que haja estimulação sexual.

Levitra não está indicado para utilização em mulheres.

4.2 Posologia e modo de administração

Utilização em homens adultos

A dose recomendada é de 10 mg administrada de acordo com as necessidades aproximadamente 25 a 60 minutos antes da actividade sexual. Com base na eficácia e tolerabilidade a dose pode ser aumentada para 20 mg ou diminuída para 5 mg. A dose máxima recomendada é de 20 mg. A frequência máxima de administração recomendada é de uma vez ao dia. Levitra pode ser administrado com ou sem alimentos. O início de actividade pode ser atrasado se administrado juntamente com uma refeição com elevado teor em gorduras (ver secção 5.2).

Utilização em homens idosos

Dado que a taxa de depuração de vardenafil se encontra diminuída em doentes idosos (ver secção 5.2) a primeira administração deve efectuar-se utilizando a dose de 5 mg. Com base na eficácia e tolerabilidade a dose pode ser aumentada para 10 mg e 20 mg.

Utilização em crianças e adolescentes

Levitra não se encontra indicado em indivíduos de idade inferior a 18 anos. Não existe nenhuma indicação relevante para utilização de Levitra em crianças.

Utilização em doentes com compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado (Child-Pugh A-B) deve ser considerada uma dose inicial de 5 mg. Com base na tolerabilidade e na eficácia a dose pode posteriormente ser

aumentada. A dose máxima recomendada em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) é de 10 mg (ver secções 4.3 e 5.2).

Utilização em doentes com compromisso renal

Nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado não é necessário ajuste posológico.

Em doentes com compromisso renal grave (taxa de depuração de creatinina < 30 ml/min.), deve considerar-se uma dose inicial de 5 mg. Com base na tolerabilidade e na eficácia a dose pode ser aumentada para 10 mg e 20 mg.

Utilização em doentes a usar outros medicamentos

Quando usado em associação com os inibidores do CYP3A4, tais como eritromicina ou claritromicina, a dose de vardenafil não deve exceder os 5 mg (ver secção 4.5).

Para administração por via oral

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

A co-administração de vardenafil com nitratos ou dadores de óxido nítrico (tais como o nitrito de amilo) em qualquer forma, é contra-indicada (ver secções 4.5 e 5.1).

Levitra está contra-indicado em doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido à neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica (NAION), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor de PDE5 (ver secção 4.4).

Os medicamentos para o tratamento da disfunção erétil não devem geralmente ser usados em homens para os quais não é aconselhável actividade sexual (ex. doentes com doenças cardiovasculares graves tais como angina instável ou insuficiência cardíaca grave [New York Heart Association III ou IV]).

A segurança de vardenafil não foi estudada nos seguintes sub-grupos de doentes, pelo que a sua utilização está contra-indicada até estar disponível mais informação:

- compromisso hepático grave (Child-Pugh C),
- doença renal terminal carecendo de diálise,
- hipotensão (pressão sanguínea < 90/50 mmHg),
- antecedentes recentes de acidente vascular cerebral ou enfarte do miocárdio (nos últimos 6 meses),
- angina instável e perturbações hereditárias degenerativas da retina tais como retinite pigmentosa.

A utilização concomitante de vardenafil com os inibidores potentes do CYP3A4 cetoconazol e itraconazol (forma oral) está contra-indicada em homens com mais de 75 anos.

A utilização concomitante de vardenafil com inibidores da protease do VIH tais como o ritonavir e indinavir está contra-indicada, pois são inibidores muito potentes do CYP3A4 (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes de se considerar o tratamento farmacológico deve proceder-se à realização de um exame físico e da história clínica para diagnóstico da disfunção erétil e determinação das potenciais causas subjacentes.

Antes de iniciar qualquer tratamento para a disfunção erétil o médico deve considerar a situação cardiovascular dos seus doentes, uma vez que existe um grau de risco cardíaco associado à actividade sexual (ver secção 4.3). Vardenafil possui propriedades vasodilatadoras de onde resultam diminuições ligeiras e transitórias da pressão sanguínea (ver secção 5.1). Doentes com obstrução do fluxo

ventricular esquerdo, ex.: estenose da aorta e estenose subaortica hipertrófica idiopática, podem ser sensíveis à acção de vasodilatadores, incluindo os inibidores da fosfodiesterase Tipo 5.

Os medicamentos para tratamento da disfunção eréctil devem ser usados com prudência em doentes com deformações anatómicas do pénis (tais como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie), ou em doentes com condições predisponentes à ocorrência de priapismo (tais como anemia das células falciformes, mieloma múltiplo ou leucemia).

A segurança e eficácia de associações de vardenafil com outros tratamentos para a disfunção eréctil não foi estudada. Por este motivo, a utilização deste tipo de associações não é recomendada.

A utilização concomitante de bloqueadores alfa e de vardenafil pode, em alguns doentes, resultar em hipotensão sintomática, pois ambos são vasodilatadores. O tratamento concomitante com vardenafil só deve ser iniciado caso o doente esteja estabilizado com o tratamento com o bloqueador alfa. Naqueles doentes, que estão estabilizados com terapêutica com bloqueadores alfa, vardenafil deve ser iniciado com a dose inicial recomendada mais baixa de 5 mg. Vardenafil pode ser administrado em qualquer altura com tansulosina. Deve-se considerar fazer um intervalo entre tomas quando vardenafil é prescrito concomitantemente com outros bloqueadores alfa (ver secção 4.5). Em doentes já a tomar uma dose de vardenafil otimizada, o tratamento com bloqueadores alfa deve ser iniciado com a dosagem mais baixa. O aumento gradual da dose do bloqueador alfa pode estar associado a uma diminuição acrescida da pressão arterial em doentes que estão a tomar vardenafil.

A utilização concomitante de vardenafil com inibidores potentes do CYP3A4 tais como o itraconazol e o cetoconazol (forma oral) deve ser evitada pois obtêm-se concentrações plasmáticas de vardenafil muito elevadas quando estes medicamentos são associados (ver secções 4.5 e 4.3).

Em caso de administração concomitante de inibidores moderados do CYP3A4, tais como eritromicina e claritromicina, pode ser necessário ajustar a dose de vardenafil (ver secções 4.5 e 4.2).

A ingestão simultânea de sumo de toranja pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de vardenafil. Esta associação deve ser evitada (ver secção 4.5).

Foi demonstrado que doses orais individuais de 10 mg e 80 mg de vardenafil provocam um prolongamento do intervalo QTc num valor médio de 8 mseg e 10 mseg respectivamente. E doses individuais de 10 mg de vardenafil co-administrado concomitantemente com 400 mg de gatifloxacina, um fármaco com efeito QT comparável, demonstraram um efeito QTc aditivo de 4 mseg quando comparado com o mesmo fármaco sozinho. O impacto clínico destas alterações QT é desconhecido (ver secção 5.1).

A relevância clínica desta observação é desconhecida e não pode ser generalizada a todos os doentes, em todas as circunstâncias, pois depende de factores de risco e susceptibilidades individuais que se podem manifestar em qualquer momento em qualquer doente. É conveniente evitar o uso de medicamentos que podem prolongar o intervalo QTc, incluindo o vardenafil, em doentes com factores de risco relevantes, tais como, hipocalémia; prolongamento congénito do intervalo QT; administração concomitante de medicamentos anti-arrítmicos da Classe I (ex.: quinidina, procainamida) ou Classe III (ex.: amiodarona, sotalol).

Têm sido notificados defeitos visuais e casos de neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica (NAION) relacionados com a toma de Levitra e de outros inibidores de PDE5. O doente deve ser avisado que, em caso de defeito visual súbito, deve parar de tomar Levitra e consultar imediatamente o médico (ver secção 4.3).

Estudos efectuados *in vitro*, com plaquetas humanas, indicam que vardenafil não possui por si só efeitos anti-agregantes, embora em concentrações elevadas (super-terapêuticas) potencie o efeito anti-agregante do dador de óxido nítrico, nitroprussiato de sódio. No Homem, vardenafil não exerce efeito sobre o tempo de hemorragia, tanto sozinho como em associação com ácido acetilsalicílico (ver secção 4.5). Não existe informação disponível sobre a segurança de administração de vardenafil em doentes com alterações da hemostase ou úlcera péptica activa. Por este motivo vardenafil apenas deve ser administrado a estes doentes após uma cautelosa avaliação risco-benefício.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre vardenafil

Estudos *in vitro*:

Vardenafil é metabolizado predominantemente por enzimas hepáticas através da isoforma 3A4 do citocromo P450 (CYP), com alguma contribuição das isoformas CYP3A5 e CYP2C. Assim, os inibidores destas isoenzimas podem reduzir a taxa de depuração do vardenafil.

Estudos *in vivo*:

A administração concomitante do inibidor das proteases do VIH indinavir (800 mg três vezes ao dia), um potente inibidor do CYP3A4, com vardenafil (10 mg) resultou num aumento de 16 e de 7 vezes da AUC e da C_{max} de vardenafil, respectivamente. Ao fim de 24 horas, os níveis plasmáticos de vardenafil tinham diminuído para aproximadamente 4% dos níveis plasmáticos máximos de vardenafil (C_{max}).

A administração concomitante de vardenafil 5 mg com ritonavir (600 mg duas vezes ao dia) resultou num aumento de 13 vezes da C_{max} de vardenafil e num aumento de 49 vezes na AUC₀₋₂₄ do vardenafil. A interação é consequência do bloqueio do metabolismo hepático de Levitra pelo ritonavir, um inibidor do CYP3A4 muito potente, que também inibe o CYP2C9. O ritonavir prolonga significativamente a semi-vida do Levitra para 25,7 horas (ver secção 4.3).

A administração concomitante de cetoconazol (200 mg), um potente inibidor do CYP3A4, com vardenafil (5 mg) resultou num aumento de 10 e de 4 vezes da AUC e da C_{max} de vardenafil, respectivamente (ver secção 4.4).

Embora não se tenham realizado estudos de interação específicos é previsível que a utilização concomitante de outros inibidores potentes do CYP3A4 (tais como o itraconazol) produzam níveis plasmáticos de vardenafil comparáveis aos produzidos pelo cetoconazol. A utilização concomitante de vardenafil com inibidores potentes do CYP3A4 tais como o itraconazol e o cetoconazol (via oral) deve ser evitada (ver secções 4.3 e 4.4). A utilização concomitante de vardenafil com itraconazol ou cetoconazol é contra-indicada em homens com idade superior a 75 anos (ver secção 4.3).

A administração concomitante de eritromicina (500 mg três vezes ao dia), um inibidor do CYP3A4, com vardenafil (5 mg) resultou num aumento de 4 vezes na AUC do vardenafil e de 3 vezes na C_{max} . Embora não tenha sido conduzido um estudo de interação específica, prevê-se que a co-administração de claritromicina resulte em efeitos similares na AUC e C_{max} . Pode ser necessário ajustar a posologia de vardenafil quando usado em associação com um inibidor CYP 3A4 moderado, tal como a eritromicina ou a claritromicina (ver secções 4.2 e 4.4). A cimetidina (400 mg duas vezes ao dia), um inibidor não específico do citocromo P450, não exerceu efeito sobre a AUC e a C_{max} do vardenafil, quando co-administrada com vardenafil (20 mg) a voluntários saudáveis.

Sendo um inibidor fraco do metabolismo do CYP3A4 a nível da parede intestinal, o sumo de toranja poderá dar origem a aumentos modestos dos níveis plasmáticos de vardenafil (ver secção 4.4).

A farmacocinética do vardenafil (20 mg) não foi afectada pela administração concomitante do antagonista-H₂, ranitidina (150 mg duas vezes ao dia), digoxina, varfarina, glibenclamida, álcool, (nível sanguíneo máximo médio de álcool de 73 mg/dl) ou doses únicas de antiácido (hidróxido de magnésio/hidróxido de alumínio).

Apesar de não se terem realizado estudos específicos de interação para todos os medicamentos, a análise farmacocinética da população não mostrou que a administração concomitante dos medicamentos seguidamente indicados exercesse efeito sobre a farmacocinética de vardenafil: ácido acetilsalicílico, IECA, bloqueadores beta, inibidores fracos do CYP3A4, diuréticos e medicamentos para o tratamento da diabetes (sulfonilureias e metformina).

Efeitos de vardenafil sobre outros medicamentos

Não existem dados sobre a interacção de vardenafil e de inibidores não específicos da fosfodiesterase, tais como a teofilina ou o dipiridamol.

Estudos *in vivo*:

Num estudo realizado em 18 voluntários saudáveis do sexo masculino não se observou potenciação do efeito hipotensor da nitroglicerina sublingual (0,4 mg) quando se administrou vardenafil (10 mg) a intervalos variáveis (de 1 h a 24 h) antes da dose de nitroglicerina. Em indivíduos saudáveis de meia idade Vardenafil 20 mg potenciou os efeitos hipotensores da nitroglicerina sub-lingual (0,4 mg) tomada 1 e 4 horas após a administração de vardenafil. Não se observou efeito sobre a pressão sanguínea quando a nitroglicerina foi tomada 24 horas após a administração de doses individuais de 20 mg de vardenafil. Contudo, não existe informação em doentes sobre a possível potenciação dos efeitos hipotensores dos nitratos pelo vardenafil, estando por isso contra-indicado o seu uso concomitante (ver secção 4.3).

O nicorandilo é um composto híbrido activador dos canais de potássio (abertura) e nitrato. Devido ao seu componente nitrato, este fármaco tem o potencial de gerar interacções graves com o vardenafil.

Uma vez que a monoterapia com bloqueadores alfa pode provocar uma acentuada descida da pressão sanguínea, especialmente hipotensão postural e síncope, realizaram-se estudos de interacção com vardenafil. Em dois estudos de interacções em voluntários saudáveis normotensos, após titulação forçada a doses elevadas dos bloqueadores alfa tansulosina ou terazosina, foi notificada hipotensão (sintomática em alguns casos) num número significativo de indivíduos, após co-administração de vardenafil. Entre os indivíduos tratados com terazosina, observou-se com mais frequência hipotensão quando vardenafil e terazosina foram administrados simultaneamente, do que quando a administração foi separada por um intervalo de 6 horas.

Com base em resultados de estudos de interacções conduzidos com vardenafil em doentes com hiperplasia benigna da próstata (HBP) com terapêutica estabilizada com tansulosina ou terazosina:

- Quando se administrou vardenafil em doses de 5, 10 ou 20 mg, num quadro de terapêutica estabilizada com tansulosina, não se verificou uma redução sintomática da pressão sanguínea, ainda que 3/21 dos indivíduos tratados com tansulosina tenham exibido uma pressão sanguínea sistólica transitória de 85 mmHg.
- Quando se administrou 5 mg de vardenafil simultaneamente com 5 ou 10 mg de terazosina, um dos 21 doentes experimentou hipotensão postural sintomática. Não se verificou hipotensão quando a administração de 5 mg de vardenafil e terazosina foi separada por 6 horas.

Assim, o tratamento concomitante só deve ser iniciado se o doente estiver estabilizado na sua terapêutica com bloqueadores alfa. Naqueles doentes, que estão estabilizados com terapêutica com bloqueador alfa, vardenafil deve ser iniciado com a dose inicial recomendada mais baixa de 5 mg. Levitra pode ser administrado em qualquer altura com tansulosina. Deve-se considerar fazer um intervalo entre tomas quando vardenafil é prescrito concomitantemente com outros bloqueadores alfa (ver secção 4.4).

Não foram demonstradas interacções significativas quando foi concomitantemente administrada varfarina (25 mg), a qual é metabolizada pelo CYP2C9, ou digoxina (0,375 mg) com vardenafil (20 mg). A biodisponibilidade relativa da glibenclamida (3,5 mg) não foi afectada quando foi concomitantemente administrada com vardenafil (20 mg). Num estudo específico em que vardenafil (20 mg) foi co-administrado com nifedipina de libertação lenta (30 mg ou 60 mg) a doentes hipertensos houve uma redução adicional de 6 mmHg da pressão arterial sistólica em supino e de 5 mmHg da pressão arterial diastólica em supino, acompanhada por um aumento de 4 bpm na frequência cardíaca.

Quando vardenafil (20 mg) e álcool (nível sanguíneo máximo médio de álcool de 73 mg/dl) foram simultaneamente ingeridos, o vardenafil não potenciou os efeitos do álcool sobre a pressão arterial e frequência cardíaca, nem alterou a farmacocinética do vardenafil.

O vardenafil (10 mg) não potenciou o aumento do tempo de hemorragia provocado pelo ácido acetilsalicílico (2 x 81 mg).

4.6 Gravidez e aleitamento

Levitra não está indicado para utilização pela mulher. Não existem estudos com vardenafil em mulheres grávidas.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Dado que no decurso dos ensaios clínicos realizados com vardenafil foram notificadas tonturas e alterações da visão, os doentes devem ter conhecimento da forma como reagem a Levitra, antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Mais de 9500 doentes receberam Levitra nos ensaios clínicos. As reacções adversas foram geralmente de natureza ligeira a moderada e transitórias. As reacções adversas notificadas mais frequentemente ocorrendo em $\geq 10\%$ dos doentes consistem em cefaleias e rubor.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Foram notificadas as seguintes reacções adversas:

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1000, <1/100)*	Raras (≥1/10000, <1/1000)*	Desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sistema imunitário				Hipersensibilidades	
Perturbações do foro psiquiátrico				Ansiedade	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Tonturas	Sonolência	Síncope Convulsões Amnésia global transitória	
Afecções oculares incluindo as descritas nas investigações			Aumento do lacrimejo Perturbação visual (incluindo aumento da percepção à luz) Cromatopsia Conjuntivite Visão desfocada	Aumento da pressão intraocular	Neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica Defeitos visuais
Afecções do ouvido e do labirinto					Surdez súbita**
Cardiopatias incluindo as descritas nas investigações			Taquicardia Palpitações	Angina Pectoris Isquémia do miocárdio	Enfarte do miocárdio
Vasculopatias incluindo as descritas nas investigações	Rubor		Hipertensão Hipotensão Hipotensão Ortostática		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Congestão nasal	Dispneia Epistaxis	Edema da laringe	
Doenças gastrointestinais incluindo as descritas nas investigações		Dispepsia Náuseas	Alterações dos testes da função hepática Aumento da GGTP		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas			Reacção de fotossensibilidades Edema facial Erupções cutâneas		
Afecções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos incluindo as descritas nas investigações			Aumento da creatina fosfoquinase plasmática Mialgia Dor lombar	Rigidez muscular	
Doenças dos órgãos genitais e da mama				Priapismo Aumento das erecções (erecções prolongadas ou dolorosas)	

* Para as reacções adversas notificadas em < 1% dos doentes, apenas estão listadas as que merecem atenção especial, devido à sua possível associação com estados patológicos graves ou de relevância clínica.

** Tem sido notificada a diminuição ou perda súbita de audição num pequeno número de casos pós-comercialização e em ensaios clínicos com a utilização de inibidores de PDE5, incluindo o vardenafil.

Notificações pós-comercialização com outro fármaco desta classe: Vasculopatias: com outro fármaco desta classe foram notificados efeitos cardiovasculares graves em associação temporal na fase pós-comercialização, incluindo hemorragia cérebro-vascular, morte súbita cardíaca, acidente isquémico transitório, angina instável e arritmias ventriculares.

4.9 Sobredosagem

Em estudos de dose única, voluntários saudáveis toleraram doses até 80 mg por dia, sem manifestarem reacções adversas graves.

Foram notificados casos de dor lombar grave quando vardenafil foi administrado em doses elevadas e mais frequentemente que o regime posológico recomendado (40 mg duas vezes ao dia). Este facto não foi associado com qualquer toxicidade muscular ou neurológica.

Em casos de sobredosagem, devem ser adoptadas as medidas de apoio necessárias usuais. Não é previsível que a diálise renal acelere a taxa de depuração uma vez que o vardenafil apresenta uma extensa ligação às proteínas plasmáticas e não é significativamente eliminado através da urina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamento utilizado na disfunção erétil, código ATC: G04BE09

O vardenafil é uma terapêutica oral para melhorar a função erétil em homens com disfunção erétil. Em circunstâncias normais, i.e. com estimulação sexual, restabelece a função erétil diminuída através do aumento do fluxo sanguíneo para o pénis.

A erecção do pénis é um processo hemodinâmico. Durante a estimulação sexual o óxido nítrico é libertado. O óxido nítrico activa então a enzima guanilato ciclase, resultando num nível aumentado de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) nos corpos cavernosos. Isto por sua vez produz um relaxamento da musculatura lisa, permitindo um aumento do afluxo de sangue para o pénis. O nível de GMPc é regulado pela velocidade de síntese através da guanilato ciclase e pela velocidade de degradação através das fosfodiesterases que hidrolisam o GMPc (PDEs).

O vardenafil é um inibidor potente e selectivo da fosfodiesterase tipo 5 específica do GMPc (PDE5), a PDE mais abundante nos corpos cavernosos humanos. O vardenafil exerce uma potenciação dos efeitos do óxido nítrico endógeno nos corpos cavernosos através da inibição da PDE5. Quando o óxido nítrico é libertado como resposta à estimulação sexual, a inibição da PDE5 pelo vardenafil resulta no aumento dos níveis de GMPc nos corpos cavernosos. A estimulação sexual é pois requerida para que o vardenafil exerça os seus efeitos terapêuticos benéficos.

Estudos *in vitro* demonstraram que vardenafil é mais potente sobre a PDE5 que sobre as outras fosfodiesterases conhecidas (> 15 vezes relativamente à PDE6, > 130 vezes relativamente à PDE1, > 300 vezes relativamente à PDE11 e > 1000 vezes relativamente às PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 e PDE10).

Num estudo de pletismografia do pénis (RigiScan), 20 mg de vardenafil produziram, em alguns homens, erecções consideradas suficientes para penetração (60% de rigidez por RigiScan) após um período tão breve como 15 minutos após a administração. A resposta global destes indivíduos ao

varденаfil tornou-se estatisticamente significativa em comparação com o placebo 25 minutos após a administração.

O vardenafile provoca uma diminuição ligeira e transitória da pressão arterial que, na maioria dos casos, não se traduz em efeitos clínicos. Após a administração de doses de vardenafile de 20 mg e 40 mg as diminuições máximas médias da pressão arterial sistólica em supino foram de -6,9 mmHg com 20 mg e de -4,3 mmHg com 40 mg em comparação com placebo. Estes efeitos são consistentes com os efeitos vasodilatadores dos inibidores da PDE5 e devem-se provavelmente ao aumento do nível de GMPc nas células da musculatura lisa vascular. Em voluntários saudáveis do sexo masculino doses orais únicas e múltiplas de vardenafile até 40 mg não produziram alterações clinicamente relevantes dos ECG.

Um estudo de dose única, em dupla ocultação, cruzado, aleatorizado realizado em 59 indivíduos saudáveis do sexo masculino comparou os efeitos sobre o intervalo QT do vardenafile (10 e 80 mg), sildenafil (50 e 400 mg) e placebo. A moxifloxacina (400 mg) foi incluída como controle interno activo. Os efeitos sobre o intervalo QT foram medidos uma hora após a administração (tempo médio da Tmax para o vardenafile). O objectivo primário do estudo foi o de excluir um efeito superior a 10 mseg (i.e. demonstrar ausência de efeito) de uma dose oral individual de 80 mg de vardenafile sobre o intervalo QTc comparado com o placebo, tal como medido pela alteração da fórmula de correcção de Fridericia ($QTcF = QT/RR^{1/3}$) a partir do nível basal até 1 hora pós administração. Os resultados com vardenafile mostraram um aumento do intervalo QTc (Fridericia) comparativamente ao placebo de 8 mseg (IC 90%: 6-9) e de 10 mseg (IC 90%: 8-11) com as doses de 10 e 80 mg e um aumento do QTci de 4 mseg (IC 90%: 3-6) e de 6 mseg (IC 90%: 4-7) com as doses de 10 e 80 mg em comparação com o placebo uma hora após a administração. No Tmax apenas a alteração média do QTcF para o vardenafile 80 mg estava fora do limite estabelecido do estudo (média 10 mseg, IC 90% (8-11)). Ao usar a fórmula de correcção individual, nenhum dos valores se encontrou fora do limite.

Num estudo pós-comercialização separado de 44 voluntários saudáveis, doses individuais de 10 mg de vardenafile ou de 50 mg de sildenafil foram co-administradas concomitantemente com 400 mg de gatifloxacina, um fármaco com efeito QT comparável. Tanto o vardenafile como o sildenafil mostraram um aumento do efeito QTc Fridericia de 4 mseg (varденаfile) e de 5 mseg (sildenafil) quando comparados com o mesmo fármaco sozinho. Desconhece-se actualmente o impacto clínico destas alterações QT.

Outras informações relativas aos ensaios clínicos

Nos ensaios clínicos vardenafile foi administrado a mais de 3750 homens com disfunção erétil (DE) com idades entre os 18-89 anos, muitos dos quais apresentavam várias co-morbilidades. Mais de 1630 doentes foram tratados com Levitra por seis ou mais meses. Destes, mais de 730 foram tratados durante um período igual ou superior a um ano. Estiveram representados os seguintes grupos de doentes: idosos (22%), doentes com hipertensão (35%), diabetes mellitus (29%), doença isquémica cardíaca e outras doenças cardiovasculares (7%), doença pulmonar crónica (5%), hiperlipidemia (22%), depressão (5%), prostatectomia radical (9%). Os grupos seguintes não estiveram bem representados nos ensaios clínicos: idosos (> 75 anos, 2,4%), e doentes com certas condições cardiovasculares (ver secção 4.3). Não foram realizados ensaios clínicos em doentes com doenças do SNC (excepto lesões da espinal medula), doentes com compromisso hepático ou renal grave, cirurgia pélvica (excepto prostatectomia conservadora dos nervos) ou trauma ou radioterapia e desejo sexual hipoactivo ou deformações anatómicas do pénis.

No decurso dos ensaios pivot, o tratamento com vardenafile resultou numa melhoria da função erétil em comparação com o placebo. No pequeno número de doentes que tentaram relações sexuais durante um período de quatro a cinco horas após a administração a taxa de sucesso para a penetração e manutenção de erecção foi consistentemente superior ao placebo.

Nos estudos de dose fixa efectuados numa larga população de homens com disfunção erétil, 68% (5 mg), 76% (10 mg) e 80% (20 mg) dos doentes experimentaram penetrações bem sucedidas (SEP 2), em comparação com 49% dos doentes tratados com placebo, no decurso do período de três meses do estudo. A capacidade de manter a erecção (SEP 3) nesta larga população com DE foi de 53% (5 mg), 63% (10 mg) e 65% (20 mg) em comparação com 29% para o placebo.

Nos dados agrupados dos principais estudos de eficácia, a proporção de doentes que obteve uma penetração bem sucedida com vardenafil foi a seguinte: disfunção erétil psicogénica (77-87%), disfunção erétil mista (69-83%), disfunção erétil orgânica (64-75%), idosos (52-75%), doença isquémica cardíaca (70-73%), hiperlipidemia (62-73%), doença pulmonar crónica (74-78%), depressão (59-69%), e doentes concomitantemente tratados com anti-hipertensores (62-73%).

Num ensaio clínico em doentes com diabetes mellitus, doses de 10 e 20 mg de vardenafil aumentaram significativamente, comparativamente ao placebo, os resultados do índice da função erétil, a capacidade de obter e manter uma erecção suficientemente prolongada para uma relação sexual bem sucedida e a rigidez do pénis. Para os doentes que completaram três meses de tratamento as taxas de resposta relativamente à capacidade de obter e manter uma erecção foram respectivamente de 61% e 49% com 10 mg e de 64% e 54% com 20 mg de vardenafil, em comparação com 36% e 23% com o placebo.

Num ensaio clínico em doentes pós-prostatectomizados, doses de 10 e 20 mg de vardenafil melhoraram significativamente, comparativamente ao placebo, os resultados do índice da função erétil, a capacidade de obter e manter uma erecção suficientemente prolongada para uma relação sexual bem sucedida e a rigidez do pénis. Nos doentes que completaram três meses de tratamento as taxas de resposta relativamente à capacidade de obter e manter uma erecção foram de 47% e 37% com 10 mg e de 48% e 34% com 20 mg de vardenafil em comparação com os 22% e 10% obtidos com o placebo. Num ensaio clínico de dose flexível em doentes com Lesões da Espinal Medula, vardenafil melhorou significativamente os resultados do índice da função erétil, a capacidade de obter e manter uma erecção durante o tempo suficiente para uma relação sexual bem sucedida e a rigidez peniana em comparação com o placebo. O número de doentes que regressou a um valor normal do IIEF (>26) foi de 53% com vardenafil em comparação com 9% com placebo. As taxas de resposta para a capacidade de obter e manter uma erecção foram de 76% e 59% com vardenafil em comparação com 41% e 22% com placebo para os doentes que completaram três meses de tratamento e que foram clínica e estatisticamente significativos ($p < 0,001$).

A segurança e eficácia de vardenafil foi mantida no decurso dos estudos de longa duração.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O vardenafil é rapidamente absorvido observando-se que as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em alguns homens tão cedo como 15 minutos após administração oral. Contudo, em 90% do tempo, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas num intervalo de 30 a 120 minutos (mediana 60 minutos) após a administração oral em jejum. A biodisponibilidade oral absoluta média é de 15%. Após a administração oral de vardenafil a AUC e a C_{max} aumentam de forma quase proporcional à dose no intervalo posológico recomendado (5–20 mg).

Quando o vardenafil é administrado com uma refeição rica em gorduras (contendo 57% de gorduras), a velocidade de absorção é reduzida, com um aumento de 1 hora na mediana da t_{max} e uma redução média de 20% da C_{max} . A AUC do vardenafil não é afectada. Após uma refeição contendo 30% de gorduras a velocidade e o grau de absorção do vardenafil (t_{max} , C_{max} e AUC) permanecem inalteradas em comparação com a administração em jejum.

Distribuição

O valor médio do volume de distribuição no estado estacionário do vardenafil é de 208 l, indicativo de distribuição aos tecidos. O vardenafil e o seu principal metabolito circulante (M1) apresentam um elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 95% para o vardenafil ou para o M1). Tanto para o vardenafil como para o M1, a ligação às proteínas é independente da concentração total do fármaco.

Com base em medições de vardenafil no sêmen de indivíduos saudáveis 90 minutos após a administração, não mais que 0,00012% da dose administrada podem aparecer no sêmen dos doentes.

Metabolismo

O vardenafil é predominantemente metabolizado através do metabolismo hepático pela isoforma 3A4 do citocromo P450 (CYP) com alguma contribuição das isoformas CYP3A5 e CYP2C.

No Homem, um dos principais metabolitos circulantes (M1) resulta da desetilação do vardenafil o qual é sujeito a uma posterior metabolização com uma semi-vida de eliminação plasmática de aproximadamente 4 horas. Partes do M1 encontram-se na forma de glucoronido na circulação sistêmica. Em comparação com o vardenafil o metabolito M1 apresenta um perfil de selectividade semelhante relativamente à fosfodiesterase e uma potência *in vitro* para a fosfodiesterase tipo 5 de aproximadamente 28%, resultando numa contribuição de cerca de 7% para eficácia.

Eliminação

A taxa de depuração total do vardenafil do organismo é de 56 l/h com uma semi-vida terminal resultante de aproximadamente 4–5 horas. Após administração oral o vardenafil é excretado na forma de metabolitos predominantemente através das fezes (cerca de 91–95% da dose administrada) e em menor extensão através da urina (cerca de 2–6% da dose administrada).

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Idosos

A taxa de depuração hepática do vardenafil em voluntários saudáveis idosos (65 anos ou mais) foi reduzida em comparação com voluntários saudáveis jovens (18–45 anos). Em média, os idosos do sexo masculino, apresentaram uma AUC 52% mais elevada e uma C_{max} 34% mais elevada relativamente a indivíduos mais jovens do mesmo sexo (ver secção 4.2).

Insuficiência renal

Em voluntários com compromisso renal ligeiro a moderado (taxa de depuração da creatinina de 30-80 ml/min.), a farmacocinética do vardenafil foi similar à do grupo de controle com função renal normal. Em voluntários com compromisso renal grave (taxa de depuração da creatinina < 30 ml/min.) a AUC média aumentou 21% e a C_{max} diminuiu 23% em comparação com voluntários sem compromisso renal. Não se observou nenhuma correlação estatisticamente significativa entre a taxa de depuração da creatinina e a exposição ao vardenafil (AUC e C_{max}) (ver secção 4.2). A farmacocinética do vardenafil não foi estudada em doentes submetidos a diálise (ver secção 4.3).

Insuficiência hepática

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (Child-Pugh A e B), a taxa de depuração do vardenafil foi reduzida em proporção ao grau de compromisso hepático. Em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A), a AUC e a C_{max} médias do vardenafil foram aumentadas em 17% e 22% respectivamente, em comparação com o grupo controle de indivíduos saudáveis. Em doentes com compromisso moderado (Child-Pugh B), a AUC e a C_{max} médias do vardenafil foram aumentadas 160% e 133% respectivamente, em comparação com o grupo controle de indivíduos saudáveis (ver secção 4.2). A farmacocinética do vardenafil não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) (ver secção 4.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

crospovidona
estearato de magnésio
celulose microcristalina
sílica coloidal anidra

Revestimento do comprimido:

macrogol 400
hipromelose
dióxido de titânio (E171)
óxido de ferro amarelo (E172)
óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não são necessárias precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de folha PP/Alumínio em embalagens de 2, 4, 8 e 12 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/248/009-012

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 6 Março 2003

Data da última renovação : 6 Março 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO
RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

A. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Bayer HealthCare AG
D-51368 Leverkusen
Alemanha

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica.

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
RÓTULO DA EMBALAGEM SECUNDÁRIA**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levitra 5 mg comprimidos revestidos por película
vardenafil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de vardenafil (na forma de cloridrato tri-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

2 comprimidos revestidos por película
4 comprimidos revestidos por película
8 comprimidos revestidos por película
12 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO
UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE
APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/248/001 2 Comprimidos
EU/1/03/248/002 4 Comprimidos
EU/1/03/248/003 8 Comprimidos
EU/1/03/248/004 12 Comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Levitra 5 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levitra 5 mg comprimidos revestidos por película
vardenafil

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
RÓTULO DA EMBALAGEM SECUNDÁRIA**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levitra 10 mg comprimidos revestidos por película
vardenafil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de vardenafil (na forma de cloridrato tri-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

2 comprimidos revestidos por película
4 comprimidos revestidos por película
8 comprimidos revestidos por película
12 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO
UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE
APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/248/005 2 Comprimidos
EU/1/03/248/006 4 Comprimidos
EU/1/03/248/007 8 Comprimidos
EU/1/03/248/008 12 Comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Levitra 10 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levitra 10 mg comprimidos revestidos por película
vardenafil

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

RÓTULO DA EMBALAGEM SECUNDÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levitra 20 mg comprimidos revestidos por película
vardenafil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 20 mg de vardenafil (na forma de cloridrato tri-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

2 comprimidos revestidos por película
4 comprimidos revestidos por película
8 comprimidos revestidos por película
12 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/248/009 2 Comprimidos
EU/1/03/248/010 4 Comprimidos
EU/1/03/248/011 8 Comprimidos
EU/1/03/248/012 12 Comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Levitra 20 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levitra 20 mg comprimidos revestidos por película
vardenafil

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Levitra 5 mg comprimidos revestidos por película Vardenafil

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Levitra e para que é utilizado
2. Antes de tomar Levitra
3. Como tomar Levitra
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Levitra
6. Outras informações

1. O QUE É LEVITRA E PARA QUE É UTILIZADO

Levitra pertence a um grupo de medicamentos que são usados para tratar dificuldades em obter ou manter uma erecção (disfunção erétil).

Acerca de dificuldades de erecção

Pelo menos um em cada dez homens tem, em algum momento, dificuldades em obter ou manter uma erecção. Podem existir causas físicas ou psicológicas ou uma mistura de ambas. Qualquer que seja a causa, devida a alterações nos músculos e vasos sanguíneos, não permanece no pénis uma quantidade de sangue suficiente para que este se torne e mantenha duro.

Como actua Levitra

Levitra apenas funcionará quando for sexualmente estimulado. Reduz a acção do químico natural no seu organismo que faz as erecções desaparecerem. LEVITRA faz com que a erecção dure o tempo suficiente para que complete a sua actividade sexual de forma satisfatória.

2. ANTES DE TOMAR LEVITRA

Não utilize Levitra

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao vardenafil ou a qualquer outro componente de Levitra. Ver os componentes na secção 6. Os sinais de uma reacção alérgica incluem erupções cutâneas, comichão, inchaço na face ou lábios e dificuldade em respirar.
- Se está a tomar medicamentos contendo nitratos, tais como o trinitrato de glicerol para a angina, ou dadores de óxido nítrico, tais como o nitrito de amilo. A utilização destes medicamentos com Levitra pode afectar seriamente a sua pressão sanguínea.
- Se está a tomar os medicamentos para o VIH ritonavir ou indinavir.
- Se tem mais de 75 anos de idade e está a tomar os medicamentos antifúngicos cetoconazol ou itraconazol
- Se sofre de alguma doença grave do coração ou fígado
- Se está a fazer hemodiálise
- Se teve há pouco tempo um acidente vascular cerebral ou um ataque cardíaco
- Se tem ou teve pressão sanguínea baixa

- Se na sua família existem casos de doenças degenerativas dos olhos (tais como *retinite pigmentosa*)
- Se alguma vez teve uma situação que envolveu perda de visão devido a lesão do nervo óptico causada por fornecimento insuficiente de sangue conhecida como neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica (NAION)

Tome especial cuidado com Levitra

- Se tem problemas cardíacos. A actividade sexual pode envolver riscos
- Se sofre de batimento irregular do coração (arritmia cardíaca) ou de doenças de coração hereditárias que afectem o seu eletrocardiograma
- Se tem alguma alteração que afecte a forma do pénis. Isto inclui situações chamadas *angulação, doença de Peyronie e fibrose cavernosa*
- Se sofre de alguma doença que possa causar erecções que não desaparecem (*priapismo*). Estas doenças incluem a *anemia das células falciformes, mieloma múltiplo e leucemia*
- Se tem úlceras de estômago (também chamadas úlceras *gástricas* ou *pépticas*)
- Se sofre de alguma alteração da coagulação sanguínea (como a *hemofilia*)
- Se utiliza qualquer outro tratamento para dificuldades de erecção
- Se teve diminuição ou perda de visão súbita, pare de tomar Levitra e consulte imediatamente o seu médico.

Levitra é para homens de idade igual ou superior a 18 anos

Não se destina a mulheres, crianças ou indivíduos com menos de 18 anos.

Ao tomar Levitra com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Levitra pode geralmente ser tomado com a maioria dos medicamentos. Mas alguns medicamentos podem causar problemas, em especial os seguintes:

- Nitratos, medicamentos para a angina de peito, ou dadores de óxido nítrico, tais como o nitrito de amilo. A utilização destes medicamentos em conjunto com Levitra pode afectar seriamente a sua pressão sanguínea. *Fale com o seu médico sem tomar Levitra*
- Medicamentos para o tratamento de arritmias, tais como quinidina, procainamida, amiodarona ou sotalol
- Ritonavir ou indinavir, medicamentos para o VIH. *Fale com o seu médico sem tomar Levitra*
- Cetoconazol ou itraconazol, medicamentos antifúngicos
- Eritromicina ou claritromicina, antibióticos macrólidos
- Bloqueadores alfa, um tipo de medicamento usado para tratar a hipertensão e o aumento da próstata (tal como a hiperplasia benigna da próstata)

Ao tomar Levitra com alimentos e bebidas

- Pode tomar Levitra com ou sem alimentos – mas preferencialmente não após uma refeição pesada ou com muitas gorduras a qual pode atrasar o efeito.
- Não beba sumo de toranja ao tomar Levitra. Pode interferir com o efeito usual do medicamento.
- As bebidas alcoólicas podem agravar as dificuldades de erecção.

Gravidez e aleitamento

Levitra não é para utilizar em mulheres.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Em algumas pessoas Levitra pode provocar tonturas ou afectar a visão. Se, após tomar Levitra se sentir tonto ou notar que a visão é afectada, não deve conduzir nem utilizar ferramentas ou máquinas.

3. COMO TOMAR LEVITRA

Tomar Levitra sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. A dose habitual é 10 mg.

Tome um comprimido de Levitra cerca de 25 a 60 minutos antes da relação sexual. Com estimulação sexual poderá conseguir uma erecção num intervalo de tempo entre 25 minutos até cerca de quatro a cinco horas após tomar Levitra.

- Engula um comprimido com um copo de água

Não tomar Levitra mais que uma vez ao dia.

Fale com o seu médico se tiver a impressão de que Levitra é demasiado forte ou demasiado fraco. Ele poderá sugerir uma dose diferente, dependendo da forma como actua em si.

Se tomar mais Levitra do que deveria

Homens que tomem mais Levitra do que o recomendado poderão apresentar mais efeitos indesejáveis e dores fortes nas costas. Se tomou mais Levitra do que devia diga ao seu médico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSIVEIS

Como todos os medicamentos Levitra pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. A maior parte dos efeitos são ligeiros ou moderados. A possibilidade de ter um efeito secundário está descrita pelas seguintes categorias:

Muito frequentes (*afecta mais de 1 utilizador em cada 10*)

- Dor de cabeça
- Rubor

Frequentes (*afecta 1 a 10 utilizadores em cada 100*)

- Indigestão
- Mal estar (*náuseas*)
- Tonturas
- Nariz entupido ou a pingar

Pouco frequentes (*afecta 1 a 10 utilizadores em cada 1000*)

- Sensibilidade da pele à luz solar
- Pressão arterial alta ou baixa
- Dor nas costas ou muscular
- Efeitos sobre a visão
- Vista inflamada ou lacrimejante
- Erupções na pele
- Sonolência
- Efeito sobre os resultados de testes da função do fígado em análises sanguíneas
- Aumento no sangue de uma enzima muscular (creatina fosfoquinase)
- Falta de fôlego
- Aceleração dos batimentos cardíacos ou sensação do “coração a bater”
- Hemorragias nasais
- Inchaço da face

Raros (*afecta 1 a 10 utilizadores em cada 10000*)

- Desmaio
- Rigidez muscular
- Aumento da pressão no olho (glaucoma)
- Erecções prolongadas ou dolorosas
- Reacção alérgica
- Efeitos sobre o coração (tais como angina)
- Ansiedade
- Inchaço dentro da garganta
- Perda de memória temporária (tal como amnésia global transitória)
- Convulsões

Diminuição parcial, súbita, temporária ou permanente da visão numa ou ambas as vistas foi sentida por doentes.

Tem sido notificada a diminuição ou perda súbita de audição.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

5. COMO CONSERVAR LEVITRA

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Levitra após o prazo de validade impresso na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Levitra

- A substância activa é o vardenafil. Cada comprimido contém 5 mg de vardenafil (na forma de cloridrato tri-hidratado).
- Os outros componentes dos comprimidos são:
Núcleo do comprimido: crospovidona, estearato de magnésio, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra.
Película de revestimento: macrogol 400, hipromelose, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspecto de Levitra e conteúdo da embalagem

Levitra 5 mg comprimidos revestidos por película são de cor laranja com o símbolo BAYER num dos lados e a dosagem (5) no outro. Os comprimidos são fornecidos em embalagens com blisters contendo 2, 4, 8 ou 12 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Alemanha.

Fabricante: Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Alemanha.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Bayer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Luxembourg/Luxemburg

Bayer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 02 81 401 01

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.: +36-1-487-4100

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.

Tel: +420 2 22001111

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45-23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 6676900
Estonia@GSK.com

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Química Farmacéutica Bayer S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé
Tél: +33-3 - 20 20 80 80

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 74 77 47

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: +371-67312687

Lietuva

UAB "GlaxoSmithKline Lietuva"
Tel: +370 5 264 90 00

Nederland

Bayer B.V., Bayer Schering Pharma
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf:+47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.
Tel: +351-21-416 42 00

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: +4021 3028 208

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386 1 58 14 400

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (0)2 48261111

Suomi/Finland

Bayer Oy, Bayer Schering Pharma
Puh/Tel: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46 (0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44-(0)1635-563000

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Levitra 10 mg comprimidos revestidos por película Vardenafil

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Levitra e para que é utilizado
2. Antes de tomar Levitra
3. Como tomar Levitra
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Levitra
6. Outras informações

1. O QUE É LEVITRA E PARA QUE É UTILIZADO

Levitra pertence a um grupo de medicamentos que são usados para tratar dificuldades em obter ou manter uma erecção (disfunção erétil).

Acerca de dificuldades de erecção

Pelo menos um em cada dez homens tem, em algum momento, dificuldades em obter ou manter uma erecção. Podem existir causas físicas ou psicológicas ou uma mistura de ambas. Qualquer que seja a causa, devida a alterações nos músculos e vasos sanguíneos, não permanece no pénis uma quantidade de sangue suficiente para que este se torne e mantenha duro.

Como actua Levitra

Levitra apenas funcionará quando for sexualmente estimulado. Reduz a acção do químico natural no seu organismo que faz as erecções desaparecerem. LEVITRA faz com que a erecção dure o tempo suficiente para que complete a sua actividade sexual de forma satisfatória.

2. ANTES DE TOMAR LEVITRA

Não utilize Levitra

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao vardenafil ou a qualquer outro componente de Levitra. Ver os componentes na secção 6. Os sinais de uma reacção alérgica incluem erupções cutâneas, comichão, inchaço na face ou lábios e dificuldade em respirar.
- Se está a tomar medicamentos contendo nitratos, tais como o trinitrato de glicerol para a angina, ou dadores de óxido nítrico, tais como o nitrito de amilo. A utilização destes medicamentos com Levitra pode afectar seriamente a sua pressão sanguínea.
- Se está a tomar os medicamentos para o VIH ritonavir ou indinavir.
- Se tem mais de 75 anos de idade e está a tomar os medicamentos antifúngicos cetoconazol ou itraconazol
- Se sofre de alguma doença grave do coração ou fígado
- Se está a fazer hemodiálise
- Se teve há pouco tempo um acidente vascular cerebral ou um ataque cardíaco
- Se tem ou teve pressão sanguínea baixa

- Se na sua família existem casos de doenças degenerativas dos olhos (tais como *retinite pigmentosa*)
- Se alguma vez teve uma situação que envolveu perda de visão devido a lesão do nervo óptico causada por fornecimento insuficiente de sangue conhecida como neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica (NAION)

Tome especial cuidado com Levitra

- Se tem problemas cardíacos. A actividade sexual pode envolver riscos
- Se sofre de batimento irregular do coração (arritmia cardíaca) ou de doenças de coração hereditárias que afectem o seu eletrocardiograma
- Se tem alguma alteração que afecte a forma do pénis. Isto inclui situações chamadas *angulação, doença de Peyronie e fibrose cavernosa*
- Se sofre de alguma doença que possa causar erecções que não desaparecem (*priapismo*). Estas doenças incluem a *anemia das células falciformes, mieloma múltiplo e leucemia*
- Se tem úlceras de estômago (também chamadas úlceras *gástricas* ou *pépticas*)
- Se sofre de alguma alteração da coagulação sanguínea (como a *hemofilia*)
- Se utiliza qualquer outro tratamento para dificuldades de erecção
- Se teve diminuição ou perda de visão súbita, pare de tomar Levitra e consulte imediatamente o seu médico.

Levitra é para homens de idade igual ou superior a 18 anos

Não se destina a mulheres, crianças ou indivíduos com menos de 18 anos.

Ao tomar Levitra com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Levitra pode geralmente ser tomado com a maioria dos medicamentos. Mas alguns medicamentos podem causar problemas, em especial os seguintes:

- Nitratos, medicamentos para a angina de peito, ou dadores de óxido nítrico, tais como o nitrato de amilo. A utilização destes medicamentos em conjunto com Levitra pode afectar seriamente a sua pressão sanguínea. *Fale com o seu médico sem tomar Levitra*
- Medicamentos para o tratamento de arritmias, tais como quinidina, procainamida, amiodarona ou sotalol
- Ritonavir ou indinavir, medicamentos para o VIH. *Fale com o seu médico sem tomar Levitra*
- Cetoconazol ou itraconazol, medicamentos antifúngicos
- Eritromicina ou claritromicina, antibióticos macrólidos
- Bloqueadores alfa, um tipo de medicamento usado para tratar a hipertensão e o aumento da próstata (tal como a hiperplasia benigna da próstata)

Ao tomar Levitra com alimentos e bebidas

- Pode tomar Levitra com ou sem alimentos – mas preferencialmente não após uma refeição pesada ou com muitas gorduras a qual pode atrasar o efeito.
- Não beba sumo de toranja ao tomar Levitra. Pode interferir com o efeito usual do medicamento.
- As bebidas alcoólicas podem agravar as dificuldades de erecção.

Gravidez e aleitamento

Levitra não é para utilizar em mulheres.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Em algumas pessoas Levitra pode provocar tonturas ou afectar a visão. Se, após tomar Levitra se sentir tonto ou notar que a visão é afectada, não deve conduzir nem utilizar ferramentas ou máquinas.

3. COMO TOMAR LEVITRA

Tomar Levitra sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. A dose habitual é 10 mg.

Tome um comprimido de Levitra cerca de 25 a 60 minutos antes da relação sexual. Com estimulação sexual poderá conseguir uma erecção num intervalo de tempo entre 25 minutos até cerca de quatro a cinco horas após tomar Levitra.

- Engula um comprimido com um copo de água

Não tomar Levitra mais que uma vez ao dia.

Fale com o seu médico se tiver a impressão de que Levitra é demasiado forte ou demasiado fraco. Ele poderá sugerir uma dose diferente, dependendo da forma como actua em si.

Se tomar mais Levitra do que deveria

Homens que tomem mais Levitra do que o recomendado poderão apresentar mais efeitos indesejáveis e dores fortes nas costas. Se tomou mais Levitra do que devia diga ao seu médico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSIVEIS

Como todos os medicamentos Levitra pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. A maior parte dos efeitos são ligeiros ou moderados. A possibilidade de ter um efeito secundário está descrita pelas seguintes categorias:

Muito frequentes (*afecta mais de 1 utilizador em cada 10*)

- Dor de cabeça
- Rubor

Frequentes (*afecta 1 a 10 utilizadores em cada 100*)

- Indigestão
- Mal estar (*náuseas*)
- Tonturas
- Nariz entupido ou a pingar

Pouco frequentes (*afecta 1 a 10 utilizadores em cada 1000*)

- Sensibilidade da pele à luz solar
- Pressão arterial alta ou baixa
- Dor nas costas ou muscular
- Efeitos sobre a visão
- Vista inflamada ou lacrimejante
- Erupções na pele
- Sonolência
- Efeito sobre os resultados de testes da função do fígado em análises sanguíneas
- Aumento no sangue de uma enzima muscular (creatina fosfoquinase)
- Falta de fôlego
- Aceleração dos batimentos cardíacos ou sensação do “coração a bater”
- Hemorragias nasais
- Inchaço da face

Raros (*afecta 1 a 10 utilizadores em cada 10000*)

- Desmaio
- Rigidez muscular
- Aumento da pressão no olho (glaucoma)
- Erecções prolongadas ou dolorosas
- Reacção alérgica
- Efeitos sobre o coração (tais como angina)
- Ansiedade
- Inchaço dentro da garganta
- Perda de memória temporária (tal como amnésia global transitória)
- Convulsões

Diminuição parcial, súbita, temporária ou permanente da visão numa ou ambas as vistas foi sentida por doentes.

Tem sido notificada a diminuição ou perda súbita de audição.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

5. COMO CONSERVAR LEVITRA

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Levitra após o prazo de validade impresso na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Levitra

- A substância activa é o vardenafil. Cada comprimido contém 10 mg de vardenafil (na forma de cloridrato tri-hidratado).
- Os outros componentes dos comprimidos são:
Núcleo do comprimido: crospovidona, estearato de magnésio, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra.
Película de revestimento: macrogol 400, hipromelose, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspecto de Levitra e conteúdo da embalagem

Levitra 10 mg comprimidos revestidos por película são de cor laranja com o símbolo BAYER num dos lados e a dosagem (10) no outro. Os comprimidos são fornecidos em embalagens com blisters contendo 2, 4, 8 ou 12 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Alemanha.

Fabricante: Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Alemanha.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Bayer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Luxembourg/Luxemburg

Bayer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 02 81 401 01

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.: +36-1-487-4100

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.

Tel: +420 2 22001111

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45-23 50 00

Nederland

Bayer B.V., Bayer Schering Pharma

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Norge

Bayer AS

Tlf:+47 24 11 18 00

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ

Tel: +372 6676900

Estonia@GSK.com

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 618 75 00

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

España

Química Farmacéutica Bayer S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.

Tel: +351-21-416 42 00

France

Bayer Santé

Tél: +33-3 - 20 20 80 80

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.

Tel: +4021 3028 208

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 1 58 14 400

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 70 00

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.

Tel: +421 (0)2 48261111

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Suomi/Finland

Bayer Oy, Bayer Schering Pharma

Puh/Tel: +358-20 785 21

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 74 77 47

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0)8 580 223 00

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: +371-67312687

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)1635-563000

Lietuva

UAB "GlaxoSmithKline Lietuva"

Tel: +370 5 264 90 00

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Levitra 20 mg comprimidos revestidos por película Vardenafil

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Levitra e para que é utilizado
2. Antes de tomar Levitra
3. Como tomar Levitra
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Levitra
6. Outras informações

1. O QUE É LEVITRA E PARA QUE É UTILIZADO

Levitra pertence a um grupo de medicamentos que são usados para tratar dificuldades em obter ou manter uma erecção (disfunção erétil).

Acerca de dificuldades de erecção

Pelo menos um em cada dez homens tem, em algum momento, dificuldades em obter ou manter uma erecção. Podem existir causas físicas ou psicológicas ou uma mistura de ambas. Qualquer que seja a causa, devida a alterações nos músculos e vasos sanguíneos, não permanece no pénis uma quantidade de sangue suficiente para que este se torne e mantenha duro.

Como actua Levitra

Levitra apenas funcionará quando for sexualmente estimulado. Reduz a acção do químico natural no seu organismo que faz as erecções desaparecerem. LEVITRA faz com que a erecção dure o tempo suficiente para que complete a sua actividade sexual de forma satisfatória.

2. ANTES DE TOMAR LEVITRA

Não utilize Levitra

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao vardenafil ou a qualquer outro componente de Levitra. Ver os componentes na secção 6. Os sinais de uma reacção alérgica incluem erupções cutâneas, comichão, inchaço na face ou lábios e dificuldade em respirar.
- Se está a tomar medicamentos contendo nitratos, tais como o trinitrato de glicerol para a angina, ou dadores de óxido nítrico, tais como o nitrito de amilo. A utilização destes medicamentos com Levitra pode afectar seriamente a sua pressão sanguínea.
- Se está a tomar os medicamentos para o VIH ritonavir ou indinavir.
- Se tem mais de 75 anos de idade e está a tomar os medicamentos antifúngicos cetoconazol ou itraconazol
- Se sofre de alguma doença grave do coração ou fígado
- Se está a fazer hemodiálise
- Se teve há pouco tempo um acidente vascular cerebral ou um ataque cardíaco
- Se tem ou teve pressão sanguínea baixa

- Se na sua família existem casos de doenças degenerativas dos olhos (tais como *retinite pigmentosa*)
- Se alguma vez teve uma situação que envolveu perda de visão devido a lesão do nervo óptico causada por fornecimento insuficiente de sangue conhecida como neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica (NAION)

Tome especial cuidado com Levitra

- Se tem problemas cardíacos. A actividade sexual pode envolver riscos
- Se sofre de batimento irregular do coração (arritmia cardíaca) ou de doenças de coração hereditárias que afectem o seu eletrocardiograma
- Se tem alguma alteração que afecte a forma do pénis. Isto inclui situações chamadas *angulação, doença de Peyronie e fibrose cavernosa*
- Se sofre de alguma doença que possa causar erecções que não desaparecem (*priapismo*). Estas doenças incluem a *anemia das células falciformes, mieloma múltiplo e leucemia*
- Se tem úlceras de estômago (também chamadas úlceras *gástricas* ou *pépticas*)
- Se sofre de alguma alteração da coagulação sanguínea (como a *hemofilia*)
- Se utiliza qualquer outro tratamento para dificuldades de erecção
- Se teve diminuição ou perda de visão súbita, pare de tomar Levitra e consulte imediatamente o seu médico.

Levitra é para homens de idade igual ou superior a 18 anos

Não se destina a mulheres, crianças ou indivíduos com menos de 18 anos.

Ao tomar Levitra com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica

Levitra pode geralmente ser tomado com a maioria dos medicamentos. Mas alguns medicamentos podem causar problemas, em especial os seguintes:

- Nitratos, medicamentos para a angina de peito, ou dadores de óxido nítrico, tais como o nitrito de amilo. A utilização destes medicamentos em conjunto com Levitra pode afectar seriamente a sua pressão sanguínea. *Fale com o seu médico sem tomar Levitra*
- Medicamentos para o tratamento de arritmias, tais como quinidina, procainamida, amiodarona ou sotalol
- Ritonavir ou indinavir, medicamentos para o VIH. *Fale com o seu médico sem tomar Levitra*
- Cetoconazol ou itraconazol, medicamentos antifúngicos
- Eritromicina ou claritromicina, antibióticos macrólidos
- Bloqueadores alfa, um tipo de medicamento usado para tratar a hipertensão e o aumento da próstata (tal como a hiperplasia benigna da próstata)

Ao tomar Levitra com alimentos e bebidas

- Pode tomar Levitra com ou sem alimentos – mas preferencialmente não após uma refeição pesada ou com muitas gorduras a qual pode atrasar o efeito.
- Não beba sumo de toranja ao tomar Levitra. Pode interferir com o efeito usual do medicamento.
- As bebidas alcoólicas podem agravar as dificuldades de erecção.

Gravidez e aleitamento

Levitra não é para utilizar em mulheres.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Em algumas pessoas Levitra pode provocar tonturas ou afectar a visão. Se, após tomar Levitra se sentir tonto ou notar que a visão é afectada, não deve conduzir nem utilizar ferramentas ou máquinas.

3. COMO TOMAR LEVITRA

Tomar Levitra sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. A dose habitual é 10 mg.

Tome um comprimido de Levitra cerca de 25 a 60 minutos antes da relação sexual. Com estimulação sexual poderá conseguir uma erecção num intervalo de tempo entre 25 minutos até cerca de quatro a cinco horas após tomar Levitra.

- Engula um comprimido com um copo de água

Não tomar Levitra mais que uma vez ao dia.

Fale com o seu médico se tiver a impressão de que Levitra é demasiado forte ou demasiado fraco. Ele poderá sugerir uma dose diferente, dependendo da forma como actua em si.

Se tomar mais Levitra do que deveria

Homens que tomem mais Levitra do que o recomendado poderão apresentar mais efeitos indesejáveis e dores fortes nas costas. Se tomou mais Levitra do que devia diga ao seu médico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSIVEIS

Como todos os medicamentos Levitra pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. A maior parte dos efeitos são ligeiros ou moderados. A possibilidade de ter um efeito secundário está descrita pelas seguintes categorias:

Muito frequentes (*afecta mais de 1 utilizador em cada 10*)

- Dor de cabeça
- Rubor

Frequentes (*afecta 1 a 10 utilizadores em cada 100*)

- Indigestão
- Mal estar (*náuseas*)
- Tonturas
- Nariz entupido ou a pingar

Pouco frequentes (*afecta 1 a 10 utilizadores em cada 1000*)

- Sensibilidade da pele à luz solar
- Pressão arterial alta ou baixa
- Dor nas costas ou muscular
- Efeitos sobre a visão
- Vista inflamada ou lacrimejante
- Erupções na pele
- Sonolência
- Efeito sobre os resultados de testes da função do fígado em análises sanguíneas
- Aumento no sangue de uma enzima muscular (creatina fosfoquinase)
- Falta de fôlego
- Aceleração dos batimentos cardíacos ou sensação do “coração a bater”
- Hemorragias nasais
- Inchaço da face

Raros (*afecta 1 a 10 utilizadores em cada 10000*)

- Desmaio
- Rigidez muscular
- Aumento da pressão no olho (glaucoma)
- Erecções prolongadas ou dolorosas
- Reacção alérgica

- Efeitos sobre o coração (tais como angina)
- Ansiedade
- Inchaço dentro da garganta
- Perda de memória temporária (tal como amnésia global transitória)
- Convulsões

Diminuição parcial, súbita, temporária ou permanente da visão numa ou ambas as vistas foi sentida por doentes.

Tem sido notificada a diminuição ou perda súbita de audição.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

5. COMO CONSERVAR LEVITRA

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Levitra após o prazo de validade impresso na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Levitra

- A substância activa é o vardenafil. Cada comprimido contém 20 mg de vardenafil (na forma de cloridrato tri-hidratado).
- Os outros componentes dos comprimidos são:
Núcleo do comprimido: crospovidona, estearato de magnésio, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra.
Película de revestimento: macrogol 400, hipromelose, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspecto de Levitra e conteúdo da embalagem

Levitra 20 mg comprimidos revestidos por película são de cor laranja com o símbolo BAYER num dos lados e a dosagem (20) no outro. Os comprimidos são fornecidos em embalagens com blisters contendo 2, 4, 8 ou 12 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Alemanha.

Fabricante: Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Alemanha.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Bayer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел.: +359 02 81 401 01

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: +420 2 22001111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45-23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 6676900
Estonia@GSK.com

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Química Farmacéutica Bayer S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé
Tél: +33-3 - 20 20 80 80

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 74 77 47

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: +371-67312687

Luxembourg/Luxemburg

Bayer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.: +36-1-487-4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V., Bayer Schering Pharma
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf:+47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.
Tel: +351-21-416 42 00

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: +4021 3028 208

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386 1 58 14 400

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (0)2 48261111

Suomi/Finland

Bayer Oy, Bayer Schering Pharma
Puh/Tel: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46 (0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44-(0)1635-563000

Lietuva

UAB “GlaxoSmithKline Lietuva”

Tel: +370 5 264 90 00

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>