

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Levitra® 20 mg (Vardenafil)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	20 mg
Presentación:	Estuche por un blíster de PP/AL con 1 comprimido recubierto.
Titular del Registro Sanitario, país:	Bayer Pharma AG, Alemania.
Fabricante, país:	Bayer Pharma AG, Alemania.
Número de Registro Sanitario:	M-09-143-G04
Fecha de Inscripción:	29 de julio de 2009
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Vardenafil (eq. a 23,705 mg de clorhidrato de vardenafil trihidratado)	20,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.
Indicaciones terapéuticas:	

Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos. La disfunción eréctil es la incapacidad para obtener o mantener una erección suficiente para una relación sexual satisfactoria.

Para que Levitra sea efectivo, es necesaria la estimulación sexual.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección de listado de excipientes.

La administración concomitante de vardenafil con nitratos o con los que liberan óxido nítrico (como el nitrito de amilo) en cualquiera de sus formas está contraindicada (ver I Interacciones y Propiedades Farmacodinámicas.).

Levitra está contraindicado en pacientes que han perdido la visión en un ojo por haber sufrido un episodio de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOAI-NA), independientemente de si este episodio estuvo relacionado o no con la toma de un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) (ver Advertencias y Precauciones.).

No deben utilizarse medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil en hombres para los que no es recomendable la actividad sexual (por ejemplo, pacientes con enfermedades cardiovasculares graves, como angina de pecho inestable, o con insuficiencia cardíaca grave [New York Heart Association III ó IV]).

No se ha estudiado la seguridad de vardenafil en los siguientes subgrupos de pacientes y por lo tanto, hasta que se disponga de información adicional, su uso está contraindicado en:

Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C),

Insuficiencia renal terminal que requiera diálisis,

Hipotensión (presión arterial <90/50 mmHg),

Historia reciente de accidente isquémico cerebral o infarto de miocardio (en los últimos 6 meses),

Angina de pecho inestable y enfermedades hereditarias degenerativas de la retina conocidas, tales como retinitis pigmentosa.

Está contraindicado el uso concomitante de vardenafil con los inhibidores potentes del CYP3A4 ketoconazol e itraconazol (en su forma oral) en hombres de más de 75 años.

Está contraindicado el uso concomitante de vardenafil con los inhibidores de la proteasa del VIH, como ritonavir e indinavir, ya que son inhibidores muy potentes del CYP3A4 (ver Interacciones).

La administración conjunta de inhibidores de la PDE5, incluyendo vardenafil, con estimuladores de la guanilato ciclasa, como riociguat, está contraindicada ya que puede producir hipotensión sintomática de forma potencial (ver Interacciones).

Precauciones:

Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico deberá considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. El vardenafil tiene propiedades vasodilatadoras que podrían ocasionar reducciones leves y transitorias de la presión arterial. Los pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, p. ej. Estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la PDE5.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

En general, no deberían utilizar fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil los hombres cuyo estado cardiovascular subyacente haga desaconsejable la actividad sexual.

En un estudio del efecto de Levitra sobre el intervalo QT en 59 varones voluntarios sanos, las dosis terapéuticas y supraterapéuticas de Levitra, 10 mg y 80 mg, respectivamente, produjeron aumentos del intervalo QTc. (Ver la sección "Propiedades Farmacodinámicas"). Un estudio de farmacovigilancia, evaluando el efecto de la combinación de vardenafil con otro fármaco de efecto comparable en el QT, demostró un efecto aditivo en el QT en comparación con cada fármaco por separado. (Ver la sección "Propiedades farmacodinámicas"). Estas observaciones deben considerarse en las decisiones clínicas cuando se prescriba Levitra a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT o a pacientes que toman medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Los pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos de la clase IA, p. ej. quinidina, procainamida, o de la clase III, p. ej. amiodarona, sotalol o los que tienen prolongación congénita del QT, deberían evitar tomar los comprimidos recubiertos de Levitra.

Los fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil han de emplearse generalmente con precaución en pacientes con deformación anatómica del pene, como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie, o en pacientes con afecciones que puedan predisponerles a priapismo, como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia.

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de las combinaciones de Levitra con otros tratamientos para la disfunción eréctil. Por tanto, no se recomienda el uso de tales combinaciones.

La seguridad de Levitra no ha sido estudiada en los siguientes subgrupos de pacientes y, por lo tanto, su uso no está recomendado: insuficiencia hepática severa, nefropatía terminal que requiera diálisis, hipotensión, presión arterial sistólica en reposo < 90 mmHg, historia reciente de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio, en los últimos 6 meses, angina inestable y trastornos retinianos degenerativos hereditarios conocidos, como retinitis pigmentaria.

Se han comunicado pérdida transitoria de la visión y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) en relación con la toma de inhibidores de la PDE5, incluidos los comprimidos recubiertos de Levitra. Debe aconsejarse al paciente que, en caso de pérdida repentina de la visión, deje de tomar Levitra y consulte de inmediato a un médico (ver la sección “Reacciones adversas”).

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

No se debe exceder una dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg si se utiliza en combinación con las dosis de ketoconazol o itraconazol de ≤ 200 mg. Los comprimidos recubiertos de Levitra no deben tomarse con dosis de ketoconazol o itraconazol >200 mg (ver las secciones “Dosis y método de administración” e “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

No se debe exceder la dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg si se utiliza en combinación con eritromicina o claritromicina.

El uso concomitante con indinavir y ritonavir, que son inhibidores muy potentes del CYP3A4, está contraindicado (ver las secciones “Dosis y método de administración”, “Contraindicaciones” e “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante (ver la sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”). En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento se iniciará con la dosis inicial más baja recomendada, con Levitra comprimidos recubiertos.

Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes, deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriban comprimidos recubiertos de Levitra concomitantemente (ver la sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

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

Vardenafil no se ha administrado a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa significativa. Por tanto, vardenafil sólo deberá administrarse a estos pacientes después de una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo.

Levitra solo o combinado con ácido acetilsalicílico no tiene efecto en el tiempo de sangrado en el ser humano.

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

Efectos indeseables:

Todos los estudios clínicos (ADR)

La frecuencia de los ADR informados con Levitra se resume en la tabla de abajo. Con cada agrupamiento de frecuencia, los efectos secundarios fueron presentados en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), infrecuentes ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy infrecuentes ($< 1/10.000$).

Los ADR identificados solamente durante la vigilancia de poscomercialización y para los cuales no se pudo estimar una frecuencia se enumeran bajo "No se sabe".

Reacciones farmacológicas adversas informadas en pacientes en todos los estudios clínicos en el mundo que se informan como relacionados con el fármaco en $\geq 0,1\%$ de los pacientes o infrecuentes y considerados graves en su naturaleza <término esencial de acuerdo con la lista de términos esenciales BSP GPV>.

Clase de órgano o sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Infrecuente
Infecciones e infestaciones				CONJUNTIVITIS
Trastornos del sistema inmunológico			ANGIOEDEMA Y EDEMA ALÉRGICOS	REACCIÓN ALÉRGICA
Trastornos psiquiátricos			TRASTORNO DEL SUEÑO	
Trastornos del sistema nervioso	DOLOR DE CABEZA	MAREOS	PARESTESIA Y DISESTESIA SOMNOLENCIA	SÍNCOPE AMNESIA CONVULSIONES
Trastornos oculares incl. investigaciones relacionadas			ALTERACIÓN DE LA VISIÓN HIPEREMIA OCULAR DISTORSIONES VISUALES DE LOS COLORES DOLOR OCULAR Y MOLESTIAS OCULARES FOTOFOBIA	AUMENTO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR
Trastornos del oído y del			ACÚFENOS	

laberinto			VÉRTIGO	
Trastornos cardiacos incl. investigaciones relacionadas			PALPITACIONES TAQUICARDIA	ANGINA DE PECHO INFARTO DE MIOCARDIO TAQUIARRITMIAS VENTRICULARES
Trastornos vasculares incl. investigaciones relacionadas		VASODILATACIÓN		HIPOTENSIÓN
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		CONGESTIÓN NASAL	DISNEA CONGESTIÓN SINUSAL	
Trastornos gastrointestinales incl. investigaciones relacionadas		DISPEPSIA	NÁUSEA DOLOR GASTROINTESTINAL Y ABDOMINAL SEQUEDAD DE BOCA DIARREA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO GASTRITIS VÓMITOS	
Trastornos del sistema hepatobiliar			AUMENTO DE LAS TRANSAMINASAS	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			ERITEMA ERUPCIÓN CUTÁNEA	

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo incl. investigaciones relacionadas			DOLOR DE ESPALDA AUMENTO DE LA CREATININOSFOQUINASA (CPK) AUMENTO DEL TONO MUSCULAR Y CALAMBRES MIALGIA	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			AUMENTO DE LAS ERECCIONES	PRIAPISMO
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			SENSACIÓN DE MALESTAR	DOLOR TORÁCICO

En los ensayos clínicos y en los programas de notificación espontánea post-comercialización se han notificado casos de hemorragia peniana, hematospermia y hematuria con el uso de inhibidores de la PDE5, incluido vardenafil.

A la dosis de Levitra 20 mg comprimidos recubiertos, los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) presentaron mayor frecuencia de cefalea (16,2% versus 11,8%) y mareo (3,7% versus 0,7%) que los pacientes más jóvenes (< 65 años de edad). En general, la incidencia de reacciones adversas (especialmente la de "mareo") se ha observado que es ligeramente superior en los pacientes con historia de hipertensión.

Informes post-comercialización con otro fármaco de esta misma clase

Trastornos vasculares:

Se han notificado reacciones cardiovasculares graves en estudios post-comercialización con otro fármaco de la misma clase, estas incluyen: hemorragia cerebrovascular, muerte súbita de origen cardíaco, accidente isquémico transitorio, angina inestable y arritmia ventricular.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Posología y método de administración:

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

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

La dosis diaria máxima recomendada es un comprimido de Levitra 20 mg.

La frecuencia posológica recomendada máxima es una vez al día.

En los estudios clínicos se ha demostrado que Levitra resulta eficaz incluso si se toma 4 - 5 horas antes de la actividad sexual.

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

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Levitra no está indicado en niños.

Pacientes geriátricos

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes ancianos.

Sexo

No procede.

Diferencias étnicas

No procede.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve A de Child-Pugh.

A medida que se reduce la depuración de vardenafil en pacientes con deterioro hepático moderado, B de Child-Pugh, se recomienda una dosis inicial de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg, la cual puede ser posteriormente aumentada a una dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 10 mg, en base a la tolerabilidad y eficacia.

Pacientes con insuficiencia renal

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

La farmacocinética de vardenafil no se ha estudiado en pacientes que requieren diálisis. (Ver la sección "Propiedades farmacocinéticas").

Tabaquismo

No procede.

Pacientes con uso concomitante de inhibidores del CYP3A4

Es posible que se requiera ajustar la dosis de comprimidos recubiertos de Levitra en pacientes que reciben ciertos inhibidores P450 (CYP) 3A4 moderados o potentes, como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir e indinavir (ver la secciones "Advertencias y precauciones especiales de uso" e "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

No se debe exceder una dosis máxima del comprimido recubierto de Levitra 5 mg cuando se lo utiliza en combinación con los inhibidores del CYP3A4, como ketoconazol o itraconazol a una dosis de 200 mg o menos por día. Los comprimidos recubiertos de Levitra no deben tomarse con dosis de ketoconazol o itraconazol mayores a 200 mg diarios.

No se debe exceder una dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg cuando se lo utiliza en combinación con los inhibidores del CYP3A4 eritromicina o clacitaritromicina.

(Ver las secciones “Advertencias y precauciones especiales de uso” e “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

El uso concomitante con inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir y ritonavir, que son inhibidores del CYP3A4 muy potentes, está contraindicado (ver las secciones “Contraindicaciones”, “Advertencias y precauciones especiales para el uso” e “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Pacientes con uso concomitante de alfabloqueantes

Acorde con los efectos vasodilatadores de los alfabloqueantes y el vardenafil, el uso concomitante de los comprimidos recubiertos de Levitra y alfabloqueantes puede ocasionar hipotensión sintomática en algunos pacientes. El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante (ver la sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes, deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones de dosis cuando se prescriba Levitra concomitantemente (ver la sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

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

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Efectos de otros medicamentos sobre vardenafil

Estudios in vitro

Vardenafil se metaboliza principalmente por enzimas hepáticas vía citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con cierta contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C. Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir el aclaramiento de vardenafil.

Estudios in vivo

La administración concomitante de indinavir (800 mg tres veces al día), un inhibidor de la proteasa del VIH e inhibidor potente del CYP3A4, con vardenafil (10 mg comprimidos recubiertos) produjo un incremento de 16 veces en el AUC de vardenafil y de 7 veces en la C_{max} de vardenafil. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de vardenafil disminuyeron aproximadamente al 4% del nivel plasmático máximo de vardenafil (C_{max}).

La administración concomitante de vardenafil (5 mg) con ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un incremento de 13 veces en la C_{max} y de 49 veces en el AUC₀₋₂₄ de vardenafil. La interacción es una consecuencia del bloqueo del metabolismo hepático de vardenafil por ritonavir, un inhibidor muy potente del CYP3A4, que también inhibe el CYP2C9. Ritonavir prolongó significativamente la semivida de vardenafil hasta 25,7 horas (ver Contraindicaciones).

La administración concomitante de ketoconazol (200 mg), un potente inhibidor del CYP3A4, con vardenafil (5 mg) produjo un incremento de 10 veces en el AUC de vardenafil y un incremento de 4 veces en la C_{max} de vardenafil (ver Advertencia y Precauciones).

Aunque no se han realizado estudios de interacción específicos, cabe esperar que el uso concomitante de otros inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como itraconazol) produzca niveles plasmáticos de vardenafil comparables a los producidos por ketoconazol. Debe evitarse el uso concomitante de vardenafil con inhibidores potentes del CYP3A4, tales como itraconazol y ketoconazol por vía oral (ver Contraindicaciones y Advertencias y

Precauciones.). En hombres mayores de 75 años, está contraindicado el uso de vardenafil con itraconazol y ketoconazol (ver Contraindicaciones).

La administración concomitante de eritromicina (500 mg tres veces al día), un inhibidor del CYP3A4, con vardenafil (5 mg) produjo un incremento de 4 veces en el AUC de vardenafil y un incremento de 3 veces en la C_{max} . Aunque no se ha realizado un estudio de interacción específico, cabe esperar que la administración concomitante de claritromicina produzca efectos similares en el AUC y C_{max} de vardenafil. Cuando se utiliza en combinación con un inhibidor moderado del CYP3A4, como por ejemplo, eritromicina o claritromicina, puede ser necesario un ajuste de la dosis de vardenafil (ver sección Posología y Advertencias y Precauciones). La cimetidina (400 mg dos veces al día), un inhibidor inespecífico del citocromo P450, no tuvo efecto en el AUC y la C_{max} al administrarse conjuntamente con vardenafil (20 mg) a voluntarios sanos.

El jugo de toronja es un inhibidor débil del metabolismo del CYP3A4 localizado en la pared intestinal; por lo tanto, puede producir pequeños incrementos en los niveles plasmáticos de vardenafil (ver Advertencias y Precauciones).

La farmacocinética de vardenafil (20 mg) no se vio afectada por la administración conjunta con el antagonista H_2 , ranitidina (150 mg dos veces al día), digoxina, warfarina, glibenclamida, alcohol (nivel máximo medio de alcohol en sangre de 73 mg/dl) o dosis únicas de antiácidos (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio).

Aunque no se han realizado estudios de interacción específica con todos los medicamentos posibles, el análisis de los datos farmacocinéticos no mostró ningún efecto sobre la farmacocinética del vardenafil cuando se administró conjuntamente con los siguientes medicamentos: ácido acetilsalicílico, inhibidores de la ECA, betabloqueadores, inhibidores débiles del CYP3A4, diuréticos y medicamentos para el tratamiento de la diabetes (sulfonilureas y metformina).

Efectos del vardenafil sobre otros medicamentos

No existen datos sobre la interacción de vardenafil con inhibidores inespecíficos de la fosfodiesterasa como la teofilina o el dipiridamol.

Estudios *in vivo*

En un estudio en 18 varones sanos, al administrar vardenafil (10 mg) a diferentes intervalos de tiempo (entre 1 h y 24 h) antes de una dosis sublingual de nitroglicerina (0.4 mg), no se observó ninguna potenciación del efecto hipotensor de la nitroglicerina. A la dosis de 20 mg en comprimidos recubiertos, vardenafil potenció el efecto hipotensor de la nitroglicerina sublingual (0,4 mg) tomada al cabo de 1 y 4 horas de la administración de vardenafil en sujetos sanos de mediana edad. No se observó efecto sobre la presión arterial cuando la toma de la nitroglicerina se realizó 24 horas después de una dosis única de 20 mg de vardenafil en comprimidos recubiertos. Sin embargo, no se dispone de información sobre la posible potenciación de los efectos hipotensores de los nitratos por parte de vardenafil en pacientes, por lo que el tratamiento conjunto está contraindicado (ver Contraindicaciones).

Nicorandil es un híbrido entre un activador de los canales de potasio y un nitrato. Debido a su componente nitrato, tiene el potencial de presentar una interacción grave con vardenafil.

Como la monoterapia con alfabloqueantes puede causar un marcado descenso de la presión arterial, especialmente hipotensión postural y síncope, se han realizado estudios de interacción con vardenafil. En dos estudios de interacción realizados en voluntarios sanos normotensos, tras una titulación forzada de los alfabloqueantes tamsulosina o terazosina a dosis elevadas, se observó hipotensión (sintomática, en algunos casos) en un número significativo de individuos tras la coadministración de vardenafil. En los individuos tratados con terazosina, la hipotensión se observó con mayor frecuencia cuando vardenafil y terazosina se habían administrado conjuntamente que cuando estos se habían administrado separados por un intervalo de 6 horas.

En base a los resultados de los estudios de interacción con vardenafil en pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) con un tratamiento estable con tamsulosina, terazosina o alfuzosina:

Cuando se administró vardenafil (comprimidos recubiertos) a dosis de 5, 10 ó 20 mg durante un tratamiento estable con tamsulosina, no se produjo reducción sintomática de la presión arterial, si bien 3 de 21 individuos tratados con tamsulosina presentaron una presión arterial sistólica transitoria en bipedestación inferior a 85 mmHg.

Cuando se administró vardenafil 5 mg, (comprimidos recubiertos) simultáneamente con una dosis de 5 mg ó 10 mg de terazosina, uno de 21 pacientes experimentó hipotensión postural sintomática. No se observó hipotensión cuando entre la administración de vardenafil 5 mg y de terazosina había transcurrido un intervalo de 6 horas.

Cuando se administró vardenafil (comprimidos recubiertos) a dosis de 5 ó 10 mg durante un tratamiento estable con alfuzosina, en comparación con placebo, no se produjo reducción sintomática de la presión arterial.

Por ello, el tratamiento concomitante sólo debe iniciarse si el paciente está estabilizado con su tratamiento alfabloqueante. En los pacientes estabilizados con el tratamiento alfabloqueante, debe iniciarse la administración de vardenafil con la dosis inicial inferior recomendada de 5 mg. Levitra puede administrarse en cualquier momento con tamsulosina o alfuzosina. Con los restantes alfabloqueantes, debe considerarse una separación temporal entre los dos tratamientos cuando se prescriba vardenafil concomitantemente (ver Advertencias y Precauciones).

No se han observado interacciones significativas al administrar warfarina (25 mg), que se metaboliza a través del CYP2C9, o con digoxina (0,375 mg) conjuntamente con vardenafil (20 mg comprimidos recubiertos). La biodisponibilidad relativa de la glibenclamida (3,5 mg) no se vio afectada por la administración conjunta con vardenafil (20 mg). En un estudio específico en que vardenafil (20 mg) fue administrado conjuntamente con nifedipino de liberación prolongada (30 mg ó 60 mg) en pacientes hipertensos, se observó una reducción adicional de la presión arterial sistólica en posición supina de 6 mmHg y de la presión arterial diastólica en posición supina de 5 mmHg, acompañadas de un aumento de la frecuencia cardíaca de 4 lpm.

Al administrar conjuntamente vardenafil (20 mg comprimidos recubiertos) y alcohol (nivel máximo medio de alcohol en sangre de 73 mg/dl), no se potenciaron los efectos del alcohol en la presión arterial y la frecuencia cardíaca, ni tampoco se alteró la farmacocinética de vardenafil.

Vardenafil (10 mg) no potenció el alargamiento del tiempo de hemorragia causado por el ácido acetilsalicílico (2 x 81 mg).

Riociguat

Estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. Riociguat ha mostrado en ensayos clínicos que aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. En la población estudiada no hubo indicios de un efecto clínico favorable de dicha combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo vardenafil, está contraindicado (ver Contraindicaciones).

Uso en Embarazo y lactancia:

El uso de Levitra no está indicado en mujeres. No hay estudios de vardenafil en mujeres embarazadas.

No hay datos disponibles de los efectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

En los ensayos clínicos con vardenafil se informó de mareos y trastornos visuales, por lo tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a Levitra, antes de conducir o utilizar máquinas.

Sobredosis:

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

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

En caso de sobredosis deberían adoptarse las medidas habituales de sostén que se consideren necesarias. No cabe esperar que la diálisis renal acelere la depuración, ya que vardenafil se une intensamente a las proteínas plasmáticas y no se elimina significativamente por la orina.

Propiedades farmacodinámicas:

La erección del pene es un proceso hemodinámico basado en la relajación de la musculatura lisa del cuerpo cavernoso y de sus arteriolas asociadas. Durante la estimulación sexual, de las terminaciones nerviosas del cuerpo cavernoso se libera óxido nítrico (NO), el cual activa la enzima guanilato ciclasa, aumentando el nivel de guanosina monofosfato cíclico (GMPc) en el cuerpo cavernoso. Esto, a su vez, provoca una relajación de la musculatura lisa, permitiendo la afluencia aumentada de sangre al pene. El nivel real de GMPc está regulado por la tasa de síntesis a través de la guanilato ciclasa por un lado y por otro lado, por la tasa de degradación por las fosfodiesterasas (PDE) hidrolizantes del GMPc.

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

El vardenafil, al inhibir la PDE5, la enzima responsable de la degradación del GMPc en el cuerpo cavernoso, potencia considerablemente el efecto del NO endógeno, liberado localmente en el cuerpo cavernoso tras la estimulación sexual. La inhibición de la PDE5 por el vardenafil ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en el cuerpo cavernoso, que origina la relajación del músculo liso y la entrada de sangre en el cuerpo cavernoso.

Así, el vardenafil potencia la respuesta natural a la estimulación sexual.

Los ensayos con preparaciones enzimáticas purificadas han mostrado que el vardenafil es un inhibidor muy potente y sumamente selectivo de la PDE5, con una CI_{50} de la PDE5 humana de 0,7 nM.

El efecto inhibitor de vardenafil es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas, > 15 veces con respecto a la PDE6, > 130 veces con respecto a la PDE1, > 300 veces con respecto a la PDE11 y > 1000 veces con respecto a las PDE2, 3, 4, 7, 8, 9 y 10. El vardenafil eleva el GMPc del cuerpo cavernoso humano aislado in vitro, produciendo una relajación muscular.

En el conejo consciente, el vardenafil ocasiona la erección del pene que depende de la síntesis endógena de óxido nítrico y se potencia por los donadores de óxido nítrico.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

El Vardenafil es absorbido rápidamente luego de la administración oral. Se alcanza la $C_{\text{máx}}$ ya a los 15 minutos, en el 90 % del tiempo se alcanza la $C_{\text{máx}}$ dentro de los 30 a 120 minutos (media proporcional 60 minutos) de la administración oral en ayunas.

Debido al considerable efecto de primer paso, la biodisponibilidad media oral absoluta es de aproximadamente el 15 %.

Luego de la dosis oral de vardenafil, aumenta el ABC y la $C_{\text{máx}}$ casi en una dosis proporcional sobre el intervalo de dosis recomendada (5-20 mg).

Cuando el vardenafil se toma junto con una comida con alto contenido graso (con un 57% de grasa), la tasa de absorción se reduce con un aumento en la media $T_{\text{máx}}$ de 60 minutos y una reducción media en la $C_{\text{máx}}$ de un 20%. No se afectó el ABC del vardenafil. Luego de una comida normal (con un 30% de grasa) el parámetro farmacocinético de vardenafil ($C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$ y ABC) no se vieron afectados de ningún modo.

En base a estos resultados, el vardenafil puede tomarse con o sin alimentos.

Distribución

La media del volumen de distribución en estado de equilibrio (V_{ss}) de vardenafil es 208 L, lo que indica distribución en los tejidos.

El vardenafil y su metabolito circulante principal (M1) tienen una alta unión a las proteínas plasmáticas, aproximadamente 95% para el fármaco precursor o el M1. Esta unión a las proteínas es reversible y no depende de las concentraciones totales del fármaco.

En base a las mediciones de vardenafil en el semen de personas sanas 90 minutos después de la administración, no más del 0,00012% de la dosis administrada aparece en el semen de los pacientes.

Metabolismo

El vardenafil se metaboliza fundamentalmente por las enzimas hepáticas vía CYP3A4, con alguna contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C9.

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

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

M1 en la forma de su conjugado ácido glucurónico se encuentra en la circulación sistémica. La concentración plasmática del M1 no glucuronizado es aproximadamente 26% de la del compuesto precursor. M1 tiene un perfil de selectividad por las fosfodiesterasas parecido al del vardenafil y una potencia inhibidora in vitro de PDE5 de aproximadamente un 28%, en comparación con el vardenafil, que supone una contribución a la eficacia de aproximadamente 7%.

Excreción

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

Después de la administración oral, el vardenafil se excreta como metabolitos fundamentalmente en las heces, aproximadamente 91-95% de la dosis administrada y, en menor medida, en la orina, aproximadamente 2-6% de la dosis administrada.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes geriátricos (≥ 65 años)

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

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

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

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

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

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de septiembre de 2016.