

cloridrato de vardenafila

EMS S/A

Comprimido revestido

5 mg, 10 mg e 20 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de vardenafila

“Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999”

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 5 mg, 10 mg e 20 mg. Embalagem contendo 1, 2, 4, 8 ou 12 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 5 mg contém:

cloridrato de vardenafila tri-hidratado*5,926 mg

excipiente** q.s.p.....1 com rev

*equivalente a 5 mg de vardenafila.

Cada comprimido revestido de 10 mg contém:

cloridrato de vardenafila tri-hidratado* 11,852 mg

excipiente** q.s.p..... 1 com rev

*equivalente a 10 mg de vardenafila.

Cada comprimido revestido de 20 mg contém:

cloridrato de vardenafila tri-hidratado*23,705 mg

excipiente** q.s.p.....1 com rev

*equivalente a 20 mg de vardenafila.

**excipiente: lactose monohidratada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina, dióxido de silício, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Nos estudos clínicos realizados em todo o mundo, a vardenafila foi administrada a mais de 17.000 homens com disfunção erétil, muitos dos quais tinham múltiplas comorbidades.

Mais de 2.500 pacientes foram tratados com vardenafila por 6 meses ou mais. Destes 2.500 pacientes, 900 foram tratados por um ano ou mais.

Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, de dose fixa, baseado em um Questionário de Avaliação Global (QAG), a vardenafila, nas doses de 5 mg, 10 mg e 20 mg, melhorou as ereções em 65%, 80% e 85% dos pacientes, respectivamente, em 6 meses, comparado a 28% no placebo.

Em dados agrupados obtidos dos principais estudos de eficácia, incluindo estudos em populações especiais, aqueles pacientes que obtiveram sucesso na penetração com a primeira dose do tratamento foram 68% para 10 mg de vardenafila, 70% para 20 mg de vardenafila e 37% para o grupo placebo. Para aqueles pacientes que tiveram sucesso na penetração com a primeira dose, na média, pacientes com 10 mg ou 20 mg de vardenafila responderam com sucesso em 86% e 90%, respectivamente, de todas tentativas subsequentes após um período de 3 meses de estudo. A vardenafila foi eficaz em pacientes independentemente de severidade na linha de base; etiologia, orgânica, psicogênica e mistas; duração da disfunção erétil; etnia e idade, como determinado em análises de subgrupos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

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

O nível efetivo de GMPc depende por um lado da taxa de síntese via guanilato-ciclase e, por outro, da taxa de degradação via fosfodiesterases (PDEs) hidrolisadoras de GMPc. A PDE predominante no corpo cavernoso humano é a fosfodiesterase de tipo 5, PDE5, específica para GMPc.

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

Portanto, a vardenafila potencializa a resposta natural à estimulação sexual. Estudos em preparados enzimáticos purificados mostraram que vardenafila é um inibidor altamente seletivo e muito potente da PDE5, com CI50 de 0,7 nM para PDE5 humana.

O efeito inibitório da vardenafila é mais potente sobre a PDE5 que sobre outras fosfodiesterases conhecidas, 15 vezes maior do que sobre PDE6, 130 vezes maior do que sobre PDE1, 300 vezes maior do que sobre PDE11 e 1.000 vezes maior do que sobre PDE2, 3, 4, 7, 8, 9 e 10. In vitro, a vardenafila causa elevação de GMPc em isolados de corpo cavernoso humano, resultando em relaxamento muscular.

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

Mecanismo de ação

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

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

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, vardenafila é absorvida rapidamente. A $C_{m\acute{a}x}$ já pode ser atingida após 15 minutos; em 90% das vezes a $C_{m\acute{a}x}$ é atingida em 30 a 120 minutos (mediana: 60 minutos) após administração oral em jejum.

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

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

Quando se ingere vardenafila com uma refeição altamente gordurosa (contendo 57% de gordura), a taxa de absorção é reduzida, com um aumento na mediana de $T_{m\acute{a}x}$ de 60 minutos e uma redução média de 20% na $C_{m\acute{a}x}$. A AUC de vardenafila não foi afetada. Após uma refeição normal (contendo 30% de gordura), nenhum dos parâmetros farmacocinéticos da vardenafila ($C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$ e AUC) foi afetado.

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

Distribuição

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

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

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

Metabolismo/ Biotransformação

A vardenafila é metabolizada predominantemente pelas enzimas hepáticas por meio do CYP3A4, com alguma contribuição das isoformas CYP3A5 e CYP2C9. A meia-vida de eliminação do metabólito M1, o principal metabólito circulante em humanos, está entre 3 - 5 horas, similar ao fármaco original.

O M1 resulta da desetilização da parte piperazínica da vardenafila e é susceptível de metabolismo subsequente. O M1 é encontrado na circulação sistêmica na forma de ácido glicurônico conjugado.

A concentração plasmática de M1 não-glicuronizado é de aproximadamente 26% do composto original. O M1 apresenta um perfil de seletividade de fosfodiesterase similar à de vardenafila e uma potência inibitória de PDE5 in vitro de

aproximadamente 28% em comparação com a vardenafila, resultando em uma contribuição de aproximadamente 7% para a eficácia.

Eliminação/ Excreção

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

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

Informações adicionais em populações especiais

Pacientes Idosos

A depuração hepática da vardenafila em voluntários idosos saudáveis, ≥ 65 anos, foi menor que a observada em voluntários mais jovens, ≤ 45 anos. Na média, a AUC em homens idosos recebendo vardenafila foi 52% maior que em homens mais jovens, valor que se enquadra na variabilidade observada em estudos clínicos.

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

Pacientes com insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, Child-Pugh A e B, a depuração de vardenafila foi reduzida proporcionalmente ao grau de insuficiência hepática.

Em pacientes com insuficiência hepática leve, Child-Pugh A, a AUC e a $C_{m\acute{a}x}$ da vardenafila elevaram-se, a AUC em 17%, a $C_{m\acute{a}x}$ em 22%, em comparação com indivíduos de controle sadios.

Em pacientes com insuficiência hepática moderada, Child-Pugh B, a AUC da vardenafila elevou-se 160%, e a $C_{m\acute{a}x}$, 130%, em comparação com indivíduos de controle sadios.

Não se estudou a farmacocinética da vardenafila em pacientes com insuficiência hepática grave, Child-Pugh C.

Pacientes com insuficiência renal

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

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

Dados de segurança pré-clínicos

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula (princípio ativo ou excipientes).

Os inibidores da PDE5 podem potencializar os efeitos hipotensores dos nitratos, o que é compatível com os efeitos da inibição da PDE na via óxido nítrico/GMPc. O cloridrato de vardenafila é contraindicado para pacientes em tratamento concomitante com nitratos ou doadores de óxido nítrico (vide “Interações Medicamentosas”).

O uso concomitante de cloridrato de vardenafila com riociguat, um estimulador da guanilato ciclase solúvel (GCs) é contraindicado (vide “riociguat” em “Interações Medicamentosas”).

É contraindicado o uso concomitante de cloridrato de vardenafila e produtos contendo cobicistate, inibidores de protease do HIV (como indinavir ou ritonavir) e combinações destes produtos, uma vez que estes são potentes inibidores do citocromo CYP3A4 (vide “Advertências e Precauções”, “Posologia e Modo de Usar” e “Interações Medicamentosas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de iniciar qualquer tratamento para disfunção erétil, o médico deve avaliar a condição cardiovascular de seus pacientes, uma vez que existe um determinado risco cardíaco associado à atividade sexual. A vardenafila tem propriedades vasodilatadoras que podem causar reduções leves e transitórias da pressão arterial.

Pacientes com obstrução ao fluxo de saída do ventrículo esquerdo, tais como, estenose aórtica e estenose subaórtica hipertrófica idiopática, podem ser sensíveis à ação de vasodilatadores, inclusive aos inibidores da PDE5.

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

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

Em geral, os agentes para o tratamento da disfunção erétil devem ser utilizados com cuidado em pacientes com deformações anatômicas do pênis, como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie, ou em pacientes com condições que possam predispor ao priapismo, tais como, anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia. A segurança e a eficácia da associação de cloridrato de vardenafila com outros tratamentos para a disfunção erétil não foram estudadas. Portanto, o uso destas associações não é recomendado.

A segurança de cloridrato de vardenafila não foi estudada nos seguintes subgrupos de pacientes, portanto, não se recomenda o seu uso em tais grupos: pacientes com insuficiência hepática grave; doença renal terminal que requeira diálise; hipotensão, pressão arterial sistólica em repouso < 90 mmHg; histórico recente de acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio, dentro dos últimos 6 meses; angina do peito instável e doenças hereditárias degenerativas da retina conhecidas, como por exemplo, retinite pigmentosa.

Há relatos de perda temporária da visão e de casos de neuropatia óptica isquêmica anterior não-arterítica (NAION) associados à ingestão de inibidores de PDE5, incluindo cloridrato de vardenafila comprimido revestido. Um estudo observacional de casos cruzados avaliou o risco de NAION quando um inibidor de PDE5, como uma classe, foi utilizado imediatamente antes do início da NAION (em até 5 períodos de meia-vida) em comparação com o uso anterior a este período. Os resultados sugerem aumento de até 2 vezes do risco de NAION, com risco estimado de 2,15 (IC 95% 1,06, 4,34). Em um estudo similar os resultados foram consistentes, com risco estimado de 2,27 (IC 95% 0,99, 5,20). Tanto os raros relatos pós-comercialização quanto a associação de inibidores da PDE5 e NAION nos estudos observacionais não substanciaram uma relação causal entre o uso de inibidores de PDE5 e NAION (vide “Descrição de reações adversas selecionadas”). O paciente deve ser alertado para, em casos de perda súbita de visão, suspender a ingestão de cloridrato de vardenafila e consultar imediatamente um médico (vide “Reações Adversas”).

O uso concomitante dos inibidores moderados ou potentes do CYP3A4 como cobicistate, cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, indinavir ou ritonavir pode aumentar acentuadamente os níveis plasmáticos da vardenafila. A dose máxima de um comprimido revestido de cloridrato de vardenafila 5 mg não deve ser ultrapassada quando utilizada em associação com doses de cetoconazol ou itraconazol ≤ 200 mg. O cloridrato de vardenafila comprimido revestido não deve ser utilizado com doses de cetoconazol ou itraconazol > 200 mg (vide “Posologia e Modo de Usar” e “Interações Medicamentosas”).

A dose máxima de um comprimido revestido de cloridrato de vardenafila 5 mg não deve ser ultrapassada quando utilizada em combinação com eritromicina ou claritromicina.

É contraindicado o uso concomitante com produtos contendo cobicistate, inibidores de protease do HIV (como indinavir ou ritonavir) e combinações destes produtos, os quais são inibidores potentes do CYP3A4 (vide “Posologia e Modo de Usar”, “Contraindicações” e “Interações Medicamentosas”).

O uso associado só deverá ser iniciado se o paciente estiver estável na sua terapia com o alfabloqueador (vide “Interações Medicamentosas”). Nestes pacientes estáveis sob terapia com alfabloqueadores, deve-se iniciar o tratamento com cloridrato de vardenafila comprimido revestido com a dose mais baixa recomendada.

O cloridrato de vardenafila pode ser administrado a qualquer momento em conjunto com tansulosina ou alfuzosina. Quando o cloridrato de vardenafila comprimido revestido for prescrito concomitantemente com terazosina e outros alfabloqueadores, deve-se considerar um intervalo de tempo apropriado entre as administrações (vide “Interações Medicamentosas”).

Em pacientes que já estejam em tratamento com dose otimizada de cloridrato de vardenafila comprimido revestido, a terapia com alfabloqueadores deverá ser iniciada com a dose mínima. Em pacientes tratados com inibidor de PDE5, inclusive cloridrato de vardenafila comprimido revestido, o aumento escalonado da dose de alfabloqueador poderá associar-se com redução adicional da pressão arterial.

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

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

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

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

Habilidade para dirigir veículos ou operar máquinas

O paciente deve estar ciente de sua resposta ao cloridrato de vardenafila antes de dirigir ou operar máquinas. O cloridrato de vardenafila comprimido revestido pode causar tonturas ou afetar a visão de algumas pessoas, portanto se o paciente apresentar algum destes sintomas, ele não deve dirigir ou operar máquinas.

Gravidez e lactação

O cloridrato de vardenafila não é indicado para uso em mulheres e crianças.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nitratos e doadores de óxido nítrico

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

Em indivíduos sadios de meia-idade, o efeito hipotensor de 0,4 mg dos nitratos sublinguais, administrados 1 e 4 horas após administração de cloridrato de vardenafila 20 mg comprimido revestido, foi potencializado. Esses efeitos não foram observados com a ingestão de cloridrato de vardenafila 20 mg comprimido revestido 24 horas antes da nitroglicerina.

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

Entretanto, não há informação sobre os possíveis efeitos hipotensores da vardenafila quando administrada a pacientes em associação com nitratos. Logo, seu uso concomitante é contraindicado (vide “Contraindicações”).

Inibidores de CYP

A vardenafila é metabolizada principalmente por meio das enzimas hepáticas, via CYP3A4, com uma certa contribuição das isoformas CYP3A5 e CYP2C. Por isso, os inibidores dessas enzimas podem reduzir a depuração da vardenafila.

A cimetidina, 400 mg duas vezes por dia, um inibidor inespecífico do P450, não teve efeito sobre a AUC nem sobre a C_{máx} da vardenafila, quando administrada concomitantemente com cloridrato de vardenafila 20 mg comprimido revestido em voluntários sadios.

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

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

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

O ritonavir, 600 mg duas vezes por dia, um inibidor da protease do HIV e inibidor muito potente do CYP3A4, que inibe também o CYP2C9, ocasionou aumento de 49 vezes na AUC₀₋₂₄ e aumento de 13 vezes na C_{máx} da vardenafila quando administrado concomitantemente com cloridrato de vardenafila 5 mg comprimido revestido. O ritonavir prolongou significativamente a meia-vida da vardenafila para 25,7 horas.

Para uso concomitante com inibidores do CYP3A4, (vide “Advertências e Precauções” e “Posologia e Modo de Usar”).

Alfabloqueadores

Tendo em vista que a monoterapia com alfabloqueadores pode causar expressiva redução da pressão arterial, especialmente hipotensão postural e síncope, foram realizados estudos de interação com cloridrato de vardenafila comprimido revestido em voluntários normotensos após um curto período de uso de alfabloqueadores e em pacientes com hiperplasia prostática benigna (HPB) sob terapia estável com alfabloqueadores.

Foi constatada hipotensão, em alguns casos sintomática, em um número significativo de indivíduos após coadministração de cloridrato de vardenafila comprimido revestido em voluntários sadios normotensos, após titulação forçada por 14 dias ou menos, até doses elevadas dos alfabloqueadores tansulosina ou terazosina.

Quando se administrou cloridrato de vardenafila comprimido revestido em doses de 5 mg, 10 mg ou 20 mg sob terapia estável com tansulosina, não ocorreu redução adicional máxima média, clinicamente relevante da pressão arterial.

Quando se administrou cloridrato de vardenafila mg comprimido revestido simultaneamente com 0,4 mg de tansulosina, 2 entre 21 pacientes apresentaram pressão arterial sistólica, em posição ereta, < 85 mmHg.

Quando cloridrato de vardenafila comprimido revestido 5 mg foi administrado 6 horas após a administração de tansulosina, 2 entre 21 pacientes apresentaram pressão arterial sistólica, em posição ereta, < 85 mmHg.

Entre os indivíduos tratados com terazosina, observou-se a hipotensão, pressão arterial sistólica < 85 mmHg em posição ereta, com maior frequência quando se administravam vardenafila e terazosina de modo a atingir C_{máx} simultaneamente do que quando as administrações eram feitas de modo a separar as C_{máx} por 6 horas.

Uma vez que esses estudos foram realizados em voluntários sadios após titulação forçada do alfabloqueador até doses elevadas (os indivíduos não estavam estáveis à terapia com alfabloqueadores), sua relevância clínica pode ser limitada.

Realizaram-se três estudos de interação com cloridrato de vardenafila comprimido revestido em pacientes com hiperplasia prostática benigna (HPB) sob terapia estável com alfabloqueador, utilizando alfuzosina, tansulosina ou terazosina.

O cloridrato de vardenafila 5 mg ou 10 mg comprimido revestido foi administrado 4 horas após a administração da alfuzosina. O intervalo de quatro horas foi escolhido para provocar a interação potencial máxima. Não foi observada redução adicional máxima média clinicamente relevante da pressão arterial durante o intervalo de 10 horas após a administração de cloridrato de vardenafila comprimido revestido, 4 horas após a administração da alfuzosina. Dois pacientes, um tratado com cloridrato de vardenafila 5 mg comprimido revestido e outro, com cloridrato de vardenafila 10 mg comprimido revestido, apresentaram diminuição da linha de base na pressão arterial sistólica em posição ereta > 30 mmHg. Não houve casos de pressão arterial sistólica em posição ereta < 85 mmHg neste estudo. Quatro pacientes, um recebendo placebo, dois tratados com cloridrato de vardenafila 5 mg comprimido revestido e um tratado com cloridrato de vardenafila 10 mg comprimido revestido relataram tontura. Baseado nesses resultados, não é necessário um intervalo de tempo quando administrar cloridrato de vardenafila com alfuzosina.

Em um estudo subsequente em pacientes com HPB, não ocorreram casos de pressão arterial sistólica < 85 mmHg em posição ereta na administração de cloridrato de vardenafila 10 mg e 20 mg comprimido revestido simultaneamente com 0,4 ou 0,8 mg de tansulosina.

Baseado nesses resultados, não é necessário um intervalo de tempo quando administrar cloridrato de vardenafila com tansulosina. Quando se administrou cloridrato de vardenafila 5 mg comprimido revestido simultaneamente com 5 mg ou 10 mg de terazosina, um entre 21 pacientes apresentou hipotensão postural sintomática. Não se observou hipotensão quando cloridrato de vardenafila comprimido revestido foi administrado 6 horas após a administração de terazosina. Isto deve ser levado em conta na decisão sobre o estabelecimento de um intervalo entre as administrações de cloridrato de vardenafila e terazosina.

Não houve casos de síncope neste estudo ou nos estudos anteriores com alfuzosina ou terazosina.

O tratamento concomitante só deve ser iniciado se o paciente estiver estável em sua terapia com alfabloqueador. Nestes pacientes estáveis sob terapia de alfabloqueador, cloridrato de vardenafila deve ser iniciado com a mínima dose inicial recomendada. O cloridrato de vardenafila pode ser administrado com tansulosina ou alfuzosina a qualquer momento. Com terazosina e outros alfabloqueadores deve-se considerar um intervalo de tempo apropriado entre as administrações, no caso de prescrição concomitante de cloridrato de vardenafila (vide “Advertências e Precauções”).

Nos pacientes que já estejam sob tratamento com uma dose otimizada de cloridrato de vardenafila comprimido revestido, o tratamento com alfabloqueadores deve ser iniciado com a menor dose. Em pacientes tratados com inibidor de PDE5, inclusive vardenafila, o aumento escalonado da dose de alfabloqueador poderá associar-se com redução adicional da pressão arterial.

riociguate

Modelos animais demonstraram um efeito aditivo na redução da pressão arterial sistêmica quando a sildenafil ou a vardenafila foram combinadas com o riociguate. O aumento da dose de sildenafil ou vardenafila resultou em redução maior do que o proporcional na pressão arterial sistêmica, em alguns casos.

Em um estudo exploratório, doses únicas de riociguate administradas a pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) tratados com sildenafil demonstraram efeitos hemodinâmicos aditivos. Uma maior taxa de descontinuação, predominantemente devido à hipotensão, foi observada em pacientes com HAP tratados com combinação de sildenafil e riociguate em comparação com os tratados apenas com sildenafil. O uso concomitante de cloridrato de vardenafila com riociguate, um estimulante da GCs, é contraindicado (vide “Contraindicações”).

Outros

Quando cloridrato de vardenafila 20 mg comprimido revestido foi coadministrado a pacientes recebendo 0,375 mg de digoxina no estado de equilíbrio, em dias alternados, durante 14 dias, não se evidenciou interação farmacocinética. Não houve evidência de que a farmacocinética da vardenafila seja alterada pela coadministração de digoxina.

Dados *in vitro* sugerem que não podem ser excluídos efeitos da vardenafila em substratos da glicoproteína P (P-gp) mais sensíveis que a digoxina. Dados publicados mostram que a dabigatrana é um exemplo de um substrato P-gp altamente sensível. Doses únicas de um antiácido, hidróxido de magnésio/hidróxido de alumínio, não tiveram influência sobre a AUC ou a C_{máx} da vardenafila.

A biodisponibilidade de cloridrato de vardenafila 20 mg comprimido revestido não foi afetada pela coadministração de 150 mg, duas vezes por dia, do antagonista H₂, ranitidina.

O cloridrato de vardenafila 10 mg e 20 mg comprimido revestido não influenciaram o tempo de sangramento quando administrado isoladamente ou em associação com doses baixas de ácido acetilsalicílico (2 x 81 mg comprimido).

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

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

Quando cloridrato de vardenafila 20 mg comprimido revestido foi coadministrado com 3,5 mg de glibenclamida, a biodisponibilidade relativa da glibenclamida não foi afetada. Não se evidenciou alteração na farmacocinética da vardenafila pela coadministração de glibenclamida.

Nenhuma interação farmacológica, por exemplo, tempo de protrombina e fatores de coagulação II, VII e X, foi demonstrada quando 25 mg de varfarina foi coadministrada com cloridrato de vardenafila 20 mg comprimido revestido. A farmacocinética da vardenafila não foi afetada pela coadministração de varfarina.

Nenhuma interação farmacodinâmica ou farmacocinética relevante foi demonstrada quando cloridrato de vardenafila 20 mg comprimido revestido foi coadministrado com 30 mg ou 60 mg de nifedipino. O cloridrato de vardenafila comprimido revestido produziu reduções adicionais médias da pressão sanguínea de 5,9 mmHg e 5,2 mmHg para pressão arterial sistólica e diastólica em supino, respectivamente, comparado com placebo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

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

Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido, na cor laranja, circular, biconvexo e liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

Uso oral

O medicamento pode ser ingerido junto com alimentos ou não.

Regime de dose

A dose inicial recomendada é de um comprimido revestido de cloridrato de vardenafila 10 mg, administrada conforme necessário, cerca de 25 a 60 minutos antes da atividade sexual.

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

A dose máxima diária recomendada é um comprimido revestido de cloridrato de vardenafila 20 mg. A frequência máxima recomendada de administração é de uma vez por dia.

Nos estudos clínicos, cloridrato de vardenafila mostrou-se eficaz quando administrado até 4 a 5 horas antes da atividade sexual.

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Informação adicional para populações especiais de pacientes

Crianças e adolescentes (abaixo de 18 anos)

O cloridrato de vardenafila não é indicado para uso em crianças.

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos.

Pacientes com insuficiência hepática

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

A depuração da vardenafila apresenta-se reduzida em pacientes com insuficiência hepática moderada, Child-Pugh B; portanto, é recomendado utilizar a dose inicial de um comprimido revestido de cloridrato de vardenafila 5 mg, que pode ser aumentada posteriormente com base na tolerabilidade e eficácia, até a dose máxima de um comprimido revestido de cloridrato de vardenafila 10 mg.

Pacientes com insuficiência renal

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

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

Gênero

O cloridrato de vardenafila não é indicado para uso em mulheres.

Outras populações especiais

Pacientes sob uso concomitante de inibidores do CYP3A4

A dose de cloridrato de vardenafila comprimido revestido pode necessitar de ajuste em pacientes sob tratamento com inibidores moderados ou potentes do citocromo P450 (CYP) 3A4, por exemplo, cetoconazol, itraconazol, eritromicina e claritromicina (vide “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”).

A dose máxima de um comprimido revestido de cloridrato de vardenafila 5 mg não deve ser ultrapassada quando usada em associação com os inibidores do CYP3A4, cetoconazol ou itraconazol, na dose de 200 mg ou menos ao dia. O cloridrato de vardenafila comprimido revestido não deve ser ingerido com doses de cetoconazol ou itraconazol maiores que 200 mg ao dia.

A dose máxima de um comprimido revestido de 5 mg não deve ser ultrapassada quando usada em associação com os inibidores do CYP3A4, eritromicina ou claritromicina (vide “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”).

É contraindicado o uso concomitante com produtos contendo cobicistate, inibidores da protease do HIV (como indinavir e ritonavir) e combinações destes produtos, uma vez que são inibidores muito potentes do CYP3A4 (vide “Contraindicações”, “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”).

Pacientes sob uso concomitante de alfabloqueadores

Pelo efeito vasodilatador dos alfabloqueadores e da vardenafila, o uso concomitante de cloridrato de vardenafila comprimido revestido e alfabloqueadores pode levar à hipotensão sintomática em alguns pacientes. O tratamento concomitante só deverá ser iniciado se o paciente estiver estável na sua terapia com alfabloqueador (vide “Interações Medicamentosas”).

cloridrato de vardenafila pode ser administrado a qualquer momento em conjunto com tansulosina ou alfuzosina. Quando cloridrato de vardenafila for prescrito concomitantemente com terazosina e outros alfabloqueadores, deve-se considerar um intervalo de tempo apropriado entre as administrações (vide “Interações Medicamentosas”).

Em pacientes que já estejam em tratamento com dose otimizada de cloridrato de vardenafila comprimido revestido, a terapia com alfabloqueadores deverá ser iniciada com dose mínima. Em pacientes tratados com inibidor da fosfodiesterase (PDE5), inclusive vardenafila, o aumento escalonado da dose de alfabloqueador poderá associar-se com redução adicional da pressão arterial.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Lista tabulada das reações adversas

As frequências das reações adversas relatadas com cloridrato de vardenafila estão resumidas na tabela abaixo. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela 1: Reações adversas ao fármaco, reportadas em pacientes em todos os estudos clínicos ao redor do mundo que foram tanto reportadas como relacionadas ao fármaco em $\geq 0,1\%$ dos pacientes ou raras e consideradas sérias em sua natureza.

Classificação por Sistema Corpóreo	Muito comum	Comum	Incomum	Rara
Infecções e Infestações				Conjuntivite
Distúrbios do sistema imunológico			Edema alérgico e angioedema	Reação alérgica
Distúrbios psiquiátricos			Distúrbio do sono	

Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Tontura	Parestesia e disestesia Sonolência	Síncope Amnésia Convulsão
Distúrbios oculares incl. investigações relacionadas			Distúrbio visual Hiperemia ocular Distorções visuais de cor Desconforto nos olhos e dor nos olhos Fotofobia	Aumento da pressão intraocular
Distúrbios do ouvido e labirinto			Zumbido Vertigem	
Distúrbios cardíacos incl. investigações relacionadas			Palpitações Taquicardia	Angina do peito Infarto do miocárdio Taquiarritmias ventriculares
Distúrbios vasculares incl. investigações relacionadas		Vasodilatação		Hipotensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Congestão nasal	Dispneia Congestão sinusoidal	
Distúrbios gastrintestinais incl. investigações relacionadas		Dispepsia	Náuseas Dor abdominal e gastrintestinal Boca seca Diarreia Refluxo gastroesofágico Gastrite Vômitos	
Distúrbios do Sistema hepatobiliar			Aumento de transaminases	
Distúrbios cutâneos e subcutâneos			Eritema Rash	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo incl. investigações relacionadas			Dor nas costas Aumento de creatina fosfoquinase Tônus muscular aumentado e câibras Mialgia	
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas			Ereção aumentada	Priapismo
Distúrbios gerais e condições no local da administração			Mal-estar	Dor no peito

Descrição de reações adversas selecionadas

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

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

Dois estudos observacionais de casos cruzados avaliaram o risco de NAION quando é utilizado um inibidor de PDE5, como uma classe. Os resultados sugerem aumento do risco de NAION em aproximadamente 2 vezes. Porém, uma relação causal entre o uso de inibidores de PDE5 e NAION não foi comprovada (vide “Advertências e precauções”). Há raros relatos pós-comercialização de distúrbios visuais incluindo perda da visão, temporária ou permanente, com relação temporal com o uso de inibidores da PDE5, inclusive de cloridrato de vardenafila. Não é possível determinar se esses eventos estão diretamente relacionados ao uso de inibidores da PDE5, aos pacientes com fatores de risco vasculares subjacentes ou a outros fatores. Surdez repentina ou perda de audição foram reportadas em um pequeno número de casos de estudos clínicos e de estudos de pós-comercialização com o uso de todos os inibidores de PDE5, inclusive cloridrato de vardenafila. Não é possível determinar se esses eventos reportados estão diretamente relacionados ao uso de cloridrato de vardenafila, aos fatores de risco subjacentes para perda da audição, a uma combinação destes fatores ou a outros fatores.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A vardenafila foi avaliada em doses únicas de até e incluindo 120 mg por dia, em estudos conduzidos em voluntários. Doses únicas de até 80 mg e doses múltiplas de até 40 mg de vardenafila administradas uma vez ao dia durante 4 semanas foram toleradas, sem provocar reações adversas graves.

Quando a dose de 40 mg de vardenafila foi administrada duas vezes ao dia, ocorreram casos de lombalgia grave. Contudo, não se observou toxicidade muscular ou neurológica. Em casos de superdose, devem-se adotar medidas gerais de suporte conforme necessário. A diálise renal não deve acelerar a depuração da vardenafila, uma vez que esta se liga fortemente às proteínas plasmáticas, não sendo eliminada significativamente pela urina.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.0235.1173

Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina

CRF-SP nº 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP – CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

 **SAC 0800-019 19 14**
www.ems.com.br



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 08/02/2022.

bula-prof-864714-EMS-080222

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/02/2017	0295539/17-3	GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização de texto conforme bula padrão. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA.	VPS	5 mg, 10 mg e 20 mg em embalagens contendo 1, 2, 4, 8 e 12 comprimidos revestidos.
20/12/2018	1196775/18-7	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres legais VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VP/VPS	5 mg, 10 mg e 20 mg em embalagens contendo 1, 2, 4, 8 e 12 comprimidos revestidos.
28/02/2020	0606121/20-4	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP: 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres legais VPS 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações	VP/VPS	5 mg, 10 mg e 20 mg em embalagens contendo 1, 2, 4, 8 e 12 comprimidos revestidos.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas		
15/04/2021	1444240/21-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	5 mg, 10 mg e 20 mg em embalagens contendo 1, 2, 4, 8 e 12 comprimidos revestidos.
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido revestido de 5 mg, 10 mg e 20 mg. Embalagem contendo 1, 2, 4, 8 ou 12 unidades.