

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Levitra 5 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene 5 mg de vardenafilo (como hidrocloreuro trihidrato)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película

Comprimidos redondos de color naranja, con la cruz de BAYER en una cara y un 5 en la otra.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 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.

El uso de Levitra no está indicado en mujeres.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Uso en adultos

La dosis recomendada es de 10 mg, tomados a demanda, aproximadamente de 25 a 60 minutos antes de la actividad sexual. En base a la eficacia y tolerabilidad, la dosis se puede aumentar a 20 mg o disminuir a 5 mg. La dosis máxima recomendada es de 20 mg. La pauta máxima de dosificación recomendada es de una vez al día. Levitra puede tomarse con o sin alimentos. El inicio de su acción farmacológica puede retrasarse si se toma con una comida con un alto contenido en grasas (ver sección 5.2).

#### Uso en pacientes de edad avanzada

Como el aclaramiento de vardenafilo se reduce en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2) debe utilizarse una primera dosis de 5 mg. En base a la eficacia y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar a 10 mg y después a 20 mg.

#### Niños y adolescentes

Levitra no está indicado para su uso en menores de 18 años de edad.

### Uso en pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A-B), se debe considerar una dosis inicial de 5 mg. En base a la eficacia y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar posteriormente. La dosis máxima recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada es 10 mg (ver sección 4.3 y sección 5.2).

### Uso en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) debe considerarse una dosis inicial de 5 mg. En base a la eficacia y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar a 10 mg y 20 mg.

### Uso en pacientes en tratamiento con otros medicamentos

Cuando se utilice en combinación con eritromicina, un inhibidor del CYP 3A4, la dosis de vardenafilo no debe exceder los 5 mg (ver sección 4.5).

Administración por vía oral.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

La administración concomitante de vardenafilo con nitratos o con los que liberan óxido nítrico (como el nitrito de amilo) en cualquiera de sus formas está contraindicada (ver sección 4.5 y sección 5.1).

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 PDE5 (ver sección 4.4)

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 vardenafilo 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 vardenafilo 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 vardenafilo con los inhibidores de la proteasa del VIH, como ritonavir e indinavir, ya que son inhibidores muy potentes del CYP3A4 (ver sección 4.5).

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es recomendable realizar una historia clínica y exploración física para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las causas subyacentes potenciales, antes de considerar el tratamiento farmacológico.

Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe cierto grado de riesgo cardiaco asociado con la actividad sexual (ver sección 4.3). Vardenafilo tiene propiedades vasodilatadoras que dan lugar a disminuciones leves y transitorias de la presión arterial (ver sección 5.1). Pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, como por ejemplo, estenosis aórtica o estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, pueden ser sensibles al efecto de los vasodilatadores, incluyendo los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.

Los medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil se deben utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con antecedentes que puedan predisponer a priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de la asociación de vardenafilo con otros tratamientos para la disfunción eréctil. Por lo tanto, no se recomienda el uso de tales asociaciones.

El uso concomitante de vardenafilo con alfabloqueantes puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes, ya que ambos son vasodilatadores. El tratamiento concomitante con vardenafilo sólo debe iniciarse si el paciente se encuentra estabilizado con su tratamiento alfabloqueante. En los pacientes estabilizados con su tratamiento alfabloqueante, el tratamiento con vardenafilo deberá iniciarse con la dosis inicial más baja recomendada de 5 mg. Vardenafilo puede administrarse en cualquier momento con tamsulosina. Con los restantes alfabloqueantes, debe considerarse un intervalo de tiempo entre la tomas cuando se prescriba vardenafilo concomitantemente (ver apartado 4.5). En los pacientes que ya toman una dosis optimizada de vardenafilo, el tratamiento con alfabloqueantes deberá iniciarse con la dosis más baja. El incremento progresivo de la dosis del alfabloqueante puede dar lugar a una disminución adicional de la presión arterial en los pacientes que toman vardenafilo.

Debe evitarse la administración conjunta de vardenafilo con inhibidores potentes del CYP 3A4 como itraconazol y ketoconazol (forma oral), ya que al combinar estos medicamentos se alcanzan concentraciones plasmáticas muy altas de vardenafilo (ver sección 4.5).

Puede ser necesario ajustar la dosis de vardenafilo en caso de administración conjunta con el inhibidor del CYP 3A4, eritromicina (ver sección 4.5 y sección 4.2).

Tomar de zumo de pomelo con vardenafilo puede dar lugar a concentraciones elevadas del fármaco, por lo que debe evitarse esta combinación (ver sección 4.5).

Se ha demostrado que dosis únicas de 10 mg y 80 mg de vardenafilo por vía oral prolongan el intervalo QTc en una media de 8 mseg y 10 mseg, respectivamente (ver sección 4.5). Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo y no puede generalizarse a todo tipo de pacientes en cualquier circunstancia, ya que dependerá de los factores de riesgo y susceptibilidad individual que pueden presentarse en un determinado paciente en un momento dado. Es importante evitar la administración de medicamentos que puedan prolongar el intervalo QTc, como vardenafilo, en pacientes con factores de riesgo importantes, como por ejemplo, hipopotasemia, prolongación congénita del intervalo QT, administración concomitante de medicamentos antiarrítmicos clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo, amiodarona o sotalol).

Se han notificado alteraciones de la visión y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOAI-NA) relacionados con la toma de Levitra y otros inhibidores de la PDE5. El paciente debe ser advertido de que en caso de notar alteraciones de la visión de forma repentina debe interrumpir el tratamiento con Levitra y consultar inmediatamente con su médico.

Estudios *in vitro* con plaquetas humanas indican que vardenafilo por sí solo no posee efectos antiagregantes. No obstante, a concentraciones altas (supraterapéuticas), vardenafilo potencia el efecto antiagregante del dador de óxido nítrico, nitroprusiato sódico. En humanos, el vardenafilo tomado solo o en asociación con el ácido acetilsalicílico no afecta el tiempo de hemorragia (ver sección 4.5). No existen datos de seguridad sobre la administración de vardenafilo a pacientes con trastornos hemorrágicos o con úlcera péptica activa. Por lo tanto, vardenafilo sólo debe administrarse a estos pacientes tras una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Efectos de otros medicamentos sobre vardenafilo

###### *Estudios in vitro:*

Vardenafilo 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 vardenafilo.

###### *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 vardenafilo (10 mg) produjo un incremento de 16 veces en el AUC de vardenafilo y de 7 veces en la  $C_{max}$  de vardenafilo. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de vardenafilo disminuyeron aproximadamente al 4% del nivel plasmático máximo de vardenafilo ( $C_{max}$ ).

La administración concomitante de vardenafilo (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  $AUC_{0-24}$  de vardenafilo. La interacción es una consecuencia del bloqueo del metabolismo hepático de Levitra por ritonavir, un inhibidor muy potente del CYP3A4, que también inhibe el CYP2C9. Ritonavir prolongó significativamente la semivida de Levitra hasta 25,7 horas (ver sección 4.3).

La administración concomitante de ketoconazol (200 mg), un potente inhibidor del CYP3A4, con vardenafilo (5 mg) produjo un incremento de 10 veces en el AUC de vardenafilo y un incremento de 4 veces en la  $C_{max}$  de vardenafilo (ver sección 4.4).

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 vardenafilo comparables a los producidos por ketoconazol. Debe evitarse el uso concomitante de vardenafilo con inhibidores potentes del CYP3A4, tales como itraconazol y ketoconazol por vía oral (ver sección 4.3 y 4.4). En hombres mayores de 75 años, está contraindicado el uso de vardenafilo con itraconazol y ketoconazol (ver sección 4.3).

La administración concomitante de eritromicina (500 mg tres veces al día), un inhibidor del CYP3A4, con vardenafilo (5 mg) produjo un incremento de 4 veces en el AUC de vardenafilo y un incremento de 3 veces en la  $C_{max}$ . Cuando se utiliza en combinación con eritromicina, puede ser necesario un ajuste de la dosis de vardenafilo (ver sección 4.2 y sección 4.4). 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 vardenafilo (20 mg) a voluntarios sanos.

El zumo de pomelo 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 vardenafilo (ver sección 4.4).

La farmacocinética de vardenafilo (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 vardenafilo 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 vardenafilo sobre otros medicamentos

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

#### *Estudios in vivo:*

En un estudio en 18 varones sanos, al administrar vardenafilo (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, vardenafilo potenció el efecto hipotensor de la nitroglicerina sublingual (0,4 mg) tomada al cabo de 1 y 4 horas de la administración de vardenafilo 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 vardenafilo. Sin embargo, no se dispone de información sobre la posible potenciación de los efectos hipotensores de los nitratos por parte de vardenafilo en pacientes, por lo que el tratamiento conjunto está contraindicado (ver sección 4.3).

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 vardenafilo.

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 vardenafilo. 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 vardenafilo. En los individuos tratados con terazosina, la hipotensión se observó con mayor frecuencia cuando vardenafilo 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 vardenafilo en pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) con un tratamiento estable con tamsulosina o terazosina:

- Cuando se administró vardenafilo 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 la vardenafilo (5 mg) se administró 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 vardenafilo 5 mg y de terazosina había transcurrido un intervalo de 6 horas

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 vardenafilo con la dosis inicial inferior recomendada de 5 mg. Vardenafilo puede administrarse en cualquier momento con tamsulosina. Con los restantes alfabloqueantes, debe considerarse una separación temporal entre los dos tratamientos cuando se prescriba vardenafilo concomitantemente (ver sección 4.4).

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 vardenafilo (20 mg). La biodisponibilidad relativa de la glibenclamida (3,5 mg) no se vio afectada por la administración conjunta con vardenafilo (20 mg). En un estudio específico en que vardenafilo (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 vardenafilo (20 mg) 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 vardenafilo.

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

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

Más de 9.500 pacientes han recibido Levitra en ensayos clínicos. En general, las reacciones adversas fueron transitorias y de naturaleza leve a moderada. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas y manifiestas en  $\geq 10\%$  de los pacientes fueron cefalea y enrojecimiento.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Se notificaron las siguientes reacciones adversas:

<b>Clasificación órgano - sistema</b>	<b>Muy frecuentes (≥ 1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥1/100 , &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥1/1.000 , &lt; 1/100)*</b>	<b>Raras (≥1/10.000 , &lt;1/1.000)*</b>	<b>No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad	
Trastornos psiquiátricos				Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos	Somnolencia	Síncope Convulsiones Amnesia global transitoria	
Trastornos oculares (incluyendo las exploraciones complementarias)			Aumento del lagrimeo Trastornos visuales (incluyendo claridad visual) Cromatopsia Conjuntivitis Visión borrosa	Aumento de la presión intraocular	Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica Alteraciones de la visión
Trastornos del oído y del laberinto					Sordera súbita**
Trastornos cardíacos (incluyendo las exploraciones complementarias)			Taquicardia Palpitaciones	Angina de pecho Isquemia miocárdica	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares (incluyendo las exploraciones complementarias)	Enrojecimiento facial		Hipertensión Hipotensión Hipotensión ortostática		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Congestión nasal	Disnea Epistaxis	Edema laríngeo	
Trastornos gastrointestinales (incluyendo las exploraciones complementarias)		Dispepsia Náusea	Alteración de los valores de las pruebas de función hepática Aumento de GGTP		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Reacción de fotosensibilidad Edema facial Erupciones cutáneas		
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (incluyendo las exploraciones complementarias)			Aumento de creatinfosfoquinasa en sangre Mialgia Dolor de espalda	Rigidez muscular	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Priapismo Aumento de las erecciones (erecciones prolongadas o dolorosas)	

\*De las reacciones adversas referidas en <1% de los pacientes, sólo se citan aquellas que requieren una atención especial, debido a su posible asociación a patologías graves.

\*\* Durante los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización se han notificado un número reducido de casos de disminución o pérdida súbita de la audición en pacientes tratados con inhibidores de la PDE5, incluido el vardenafilo.

Informes post-comercialización con otro fármaco de esta misma clase: Trastornos vasculares: se han notificado acontecimientos cardiovasculares graves en estudios post-comercialización con otro fármaco de la misma clase, estos incluyen: hemorragia cerebrovascular, muerte súbita de origen cardíaco, accidente isquémico transitorio, angina inestable y arritmia ventricular.

#### **4.9 Sobredosis**

En estudios realizados en voluntarios con dosis únicas, se toleraron dosis de hasta 80 mg inclusive sin presentar reacciones adversas graves.

Al administrar vardenafilo a dosis superiores y con mayor frecuencia que la pauta de dosis recomendada (40 mg/dos veces al día), se han registrado casos de dolor de espalda intenso. Esto no se ha asociado a toxicidad muscular o neurológica.

En casos de sobredosis, se deben tomar las medidas normales de apoyo. Dado que vardenafilo se une intensamente a las proteínas plasmáticas y no se elimina de forma significativa por la orina, no se espera que la diálisis renal acelere el aclaramiento del fármaco.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo fármaco-terapéutico: Fármacos utilizados en disfunción eréctil. Código ATC: G04BE09

Vardenafilo es una terapia de administración oral para mejorar la función eréctil en hombres con disfunción eréctil. En condiciones normales, es decir, con estimulación sexual, restaura la función eréctil deteriorada mediante el aumento del flujo sanguíneo al pene.

La erección del pene es un proceso hemodinámico. Durante la estimulación sexual, se libera óxido nítrico, que activa la enzima guanilato-ciclasa, lo que da lugar a un aumento del nivel de guanosina monofosfato cíclica (GMPc) en el cuerpo cavernoso. Esto a su vez, produce la relajación del músculo liso, permitiendo una mayor afluencia de sangre al pene. El nivel de GMPc se regula mediante la tasa de síntesis vía guanilatociclasa y la tasa de degradación por parte de las fosfodiesterasas hidrolizantes (PDEs).

Vardenafilo es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del GMPc, principal PDE en el cuerpo cavernoso humano. Vardenafilo aumenta potentemente el efecto del óxido nítrico endógeno en el cuerpo cavernoso, por inhibición de la PDE5. Cuando se libera óxido nítrico en respuesta a la estimulación sexual, la inhibición de la PDE5 por vardenafilo ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en el cuerpo cavernoso. Por lo tanto, es necesario que haya estimulación sexual para que vardenafilo produzca sus efectos terapéuticos beneficiosos.

Los estudios *in vitro* han demostrado que vardenafilo es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas (más de 15 veces en relación con la PDE6, más de 130 veces en relación con la PDE1, más de 300 veces en relación con la PDE11, y más de 1000 veces en relación con las fosfodiesterasas PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10).

En un estudio utilizando pletismografía peneana (RigiScan), vardenafilo 20 mg produjo en algunos hombres erecciones consideradas como suficientes para la penetración (60% de rigidez en RigiScan) tan sólo 15 minutos tras la administración. La respuesta global de estos individuos a vardenafilo fue estadísticamente significativa, en comparación con placebo, a los 25 minutos de la dosificación.

Vardenafilo produce una disminución leve y transitoria de la presión arterial que, en la mayoría de casos, no se traducen en efectos clínicos. En comparación con placebo, la disminución máxima media de la presión arterial sistólica en posición supina, tras dosis de 20 mg y 40 mg de vardenafilo fueron de -6,9 mmHg (20 mg) y -4,3 mmHg (40 mg). Estos efectos concuerdan con los efectos vasodilatadores de los inhibidores de la PDE5 y se deben probablemente al aumento de los niveles de GMPc en las células del músculo liso vascular. Dosis orales únicas y múltiples de vardenafilo de hasta 40 mg en voluntarios sanos no produjeron cambios clínicamente relevantes en el ECG.

En un ensayo de dosis única, a doble ciego, cruzado y randomizado en 59 hombres sanos, se compararon los efectos de vardenafilo (10 mg y 80 mg), sildenafil (50 mg y 400 mg) y placebo en el intervalo QT. Como control interno activo se incluyó moxifloxacino (400 mg). Se midieron los efectos sobre el intervalo QT una hora después de la dosificación (Tmax promedio para vardenafilo). El objetivo principal del estudio era descartar un efecto superior a 10 mseg (es decir, demostrar la ausencia de efecto) en el intervalo QTc de una dosis única de 80 mg de vardenafilo por vía oral, en comparación con placebo. Las determinaciones se llevaron a cabo a partir del cambio en la fórmula de corrección de Fridericia ( $QTcF = QT/RR^{1/3}$ ) una hora después de la dosificación, en relación al valor basal. Los resultados de vardenafilo mostraron un aumento del QTc (Fridericia) de 8 mseg (IC 90%: 6-9) y 10 mseg (IC 90%: 8-11) con las dosis de 10 mg y 80 mg, en comparación con placebo, así como un aumento en el QTci de 4 mseg (IC 90%: 3-6) y 6 mseg (IC90%: 4-7) a las dosis de 10 mg y 80 mg, una hora después de la administración, en comparación con placebo. En Tmax, el cambio medio en QTcF para vardenafilo 80 mg fue el único valor que estuvo fuera de los límites establecidos por el estudio (valor medio 10 mseg, IC90% (8-11)). Al utilizar la fórmula de corrección individual, ninguno de los valores estuvo fuera de los límites. Se desconoce el impacto clínico real de estos cambios.

#### Información adicional sobre ensayos clínicos

En ensayos clínicos, vardenafilo se administró a más de 3.750 hombres con disfunción eréctil (DE) y edades comprendidas entre 18 y 89 años, muchos de los cuales presentaban múltiples patologías concomitantes. Más de 1.630 pacientes han sido tratados con Levitra durante seis meses o más. De ellos, más de 730 han sido tratados durante un año o más.

Los siguientes grupos de pacientes estuvieron representados: ancianos (22%), pacientes hipertensos (35%), diabetes mellitus (29%), cardiopatía isquémica y otras patologías cardiovasculares (7%), insuficiencia pulmonar crónica (5%), hiperlipidemia (22%), depresión (5%), prostatectomía radical (9%). Los siguientes grupos no estuvieron bien representados en los ensayos clínicos: pacientes ancianos de más de 75 años (2,4%) y pacientes con ciertas patologías cardiovasculares (ver sección 4.3). No se han realizado ensayos clínicos en pacientes con enfermedades del SNC (excepto en pacientes con lesión medular), pacientes con insuficiencia renal o hepática graves, pacientes con cirugía de pelvis (excepto prostatectomía con preservación bilateral de la inervación), pacientes con traumatismo pélvico, pacientes que han sido sometidos a radioterapia, pacientes con deseo sexual hipoactivo o pacientes con deformidad anatómica del pene.

En ensayos principales, comparativos con placebo, el tratamiento con vardenafilo produjo una mejoría de la función eréctil. En el pequeño número de pacientes que intentaron mantener relaciones sexuales hasta las cuatro o cinco horas después de la administración, la tasa de éxito en la penetración y en el mantenimiento de la erección fue siempre mayor que con placebo.

En estudios de dosis fija realizados en una amplia población de hombres con disfunción eréctil, un 68% (5 mg), un 76% (10 mg) y un 80% (20 mg) de los pacientes experimentaron penetraciones satisfactorias (SEP 2) en comparación con un 49% de los pacientes con placebo, durante un período de estudio de tres meses. La capacidad de mantener la erección (SEP 3) en esta amplia población con DE se obtuvo en un 53% (5 mg), un 63% (10 mg) y un 65% (20 mg), en comparación con un 29% en los tratados con placebo.

En los datos agrupados a partir de los ensayos de eficacia más importantes, la proporción de pacientes que experimentaron una penetración satisfactoria con vardenafilo fue la siguiente: disfunción eréctil

psicógena (77-87%), disfunción eréctil mixta (69-83%), disfunción eréctil orgánica (64-75%), ancianos (52-75%), cardiopatía isquémica (70-73%), hiperlipidemia (62-73%), insuficiencia pulmonar crónica (74-78%), depresión (59-69%), y pacientes tratados conjuntamente con antihipertensivos (62-73%).

En un ensayo clínico comparativo con placebo, realizado en pacientes con diabetes mellitus, dosis de 10 mg y 20 mg de vardenafilo mejoraron significativamente la puntuación de la función eréctil, de la capacidad de obtener y mantener una erección suficientemente prolongada para desarrollar una relación sexual satisfactoria y de la rigidez del pene. Las proporciones de respuesta a la capacidad de obtener y mantener una erección fueron de un 61% y un 49% con 10 mg y de un 64% y un 54% con 20 mg de vardenafilo, en comparación con un 36% y un 23% con placebo, en pacientes que completaron un tratamiento de tres meses.

En un ensayo clínico en pacientes post-prostatectomía, dosis de 10 mg y 20 mg de vardenafilo mejoraron significativamente, en comparación con placebo, la puntuación de la función eréctil, de la capacidad de obtener y mantener una erección suficientemente prolongada para desarrollar una relación sexual satisfactoria y de la rigidez del pene. Las proporciones de respuesta a la capacidad de obtener y mantener una erección fueron de un 47% y 37% con 10 mg y de 48% y 34% con 20 mg de vardenafilo, en comparación con 22% y 10% con placebo, en pacientes que completaron un tratamiento de tres meses.

En un ensayo clínico con vardenafilo a dosis flexibles comparado con placebo en pacientes con lesión medular, vardenafilo mejoró significativamente la puntuación del dominio función eréctil, la capacidad para obtener y mantener una erección el tiempo suficiente para un acto sexual satisfactorio y la rigidez del pene. El número de pacientes que recobraron una puntuación normal para el dominio IIEF ( $\geq 26$ ) fue del 53%, en comparación con el 9% en el grupo placebo. Los índices de respuesta observados para la capacidad de obtener y mantener una erección fueron del 76% y 59% con vardenafilo, en comparación con el 41% y 22% observados con placebo, en los pacientes que completaron los tres meses de tratamiento, los cuales fueron clínica y estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ).

La seguridad y eficacia de vardenafilo se mantuvo en los estudios a largo plazo.

## **5.2 Propiedades farmacológicas**

### Absorción

Vardenafilo se absorbe rápidamente, obteniéndose en algunos hombres concentraciones plasmáticas máximas incluso a los 15 minutos después de la administración oral. Sin embargo, en el 90% de los casos, la concentración plasmática máxima se consigue entre los 30 y los 120 minutos (mediana 60 minutos) después de la administración oral en ayunas. La biodisponibilidad oral absoluta media es del 15%. Tras la administración oral de vardenafilo, el AUC y la  $C_{\max}$  aumentaron de forma casi proporcional a la dosis dentro del rango de dosis recomendado (5 – 20 mg).

Al administrar vardenafilo con una comida con un alto contenido en grasas (57% de grasa), la velocidad de absorción se reduce, con un aumento de la mediana del  $t_{\max}$  del orden de 1 hora y una reducción media de  $C_{\max}$  del 20%. El AUC de vardenafilo no se ve afectado. Tras una comida con un 30% de grasa, la velocidad y el grado de absorción de vardenafilo ( $t_{\max}$ ,  $C_{\max}$  y AUC) se mantienen inalterados en comparación con la administración en ayunas.

### Distribución

El volumen medio de distribución en estado de equilibrio para vardenafilo es de 208 l, indicando una distribución tisular del fármaco. Vardenafilo y su metabolito principal circulante (M1) se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente en un 95% para vardenafilo o M1). La unión a proteínas por parte de vardenafilo y de M1 es independiente de las concentraciones totales de ambos.

En base a las determinaciones de vardenafilo en el semen de individuos sanos 90 minutos después de la administración, no más del 0.00012% de la dosis administrada puede aparecer en el semen de los pacientes.

### Metabolismo

Vardenafilo se metaboliza predominantemente por metabolismo hepático a través del citocromo P450 isoforma (CYP) 3A4, con una cierta contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C.

En humanos, el metabolito circulante principal (M1) resulta de la desetilación de vardenafilo y está sometido a un posterior metabolismo con una semivida de eliminación plasmática de aproximadamente 4 horas. Partes del M1 se encuentran en forma de glucurónido en la circulación sistémica. El metabolito M1 muestra un perfil de selectividad de fosfodiesterasa similar al vardenafilo y una potencia *in vitro* para la fosfodiesterasa tipo 5 de aproximadamente un 28%, en comparación con vardenafilo, resultando en una contribución en la eficacia del 7%, aproximadamente.

### Eliminación

El aclaramiento total de vardenafilo es de 56 l/h, con una semivida terminal resultante de 4 - 5 horas, aproximadamente. Tras la administración oral, vardenafilo se excreta en forma de metabolito predominantemente en heces (aproximadamente el 91 - 95 % de la dosis administrada) y en menor medida en orina (aproximadamente el 2 - 6 % de la dosis administrada).

### Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

#### Pacientes de edad avanzada

El aclaramiento hepático de vardenafilo en voluntarios de edad avanzada sanos (mayores de 65 años) se vio reducido, en comparación con voluntarios sanos más jóvenes (18 - 45 años). Por término medio, los pacientes ancianos presentaron un aumento del AUC y  $C_{max}$  del 52% y 34%, respectivamente, en comparación con los voluntarios jóvenes (ver sección 4.2).

#### Insuficiencia renal

En voluntarios con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30 - 80 ml/min), la farmacocinética de vardenafilo fue similar a la registrada en un grupo control con una función renal normal. En voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) el valor medio del AUC aumentó un 21% y el valor medio de la  $C_{max}$  disminuyó en un 23%, en comparación con voluntarios sin insuficiencia renal. No se observó una correlación estadísticamente significativa entre el aclaramiento de creatinina y la exposición a vardenafilo (AUC y  $C_{max}$ ). No se ha estudiado la farmacocinética de vardenafilo en pacientes sometidos a diálisis (ver sección 4.3).

#### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y B), el aclaramiento de vardenafilo se redujo de forma proporcional al grado de insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), los valores medios de AUC y  $C_{max}$  aumentaron un 17% y 22%, respectivamente, en comparación con los individuos de control sanos. En pacientes con insuficiencia moderada (Child-Pugh B), los valores de AUC y  $C_{max}$  aumentaron un 160% y 133%, respectivamente, en comparación con los individuos de control sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de vardenafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver sección 4.3).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Núcleo del comprimido:

crospovidona,  
estearato de magnesio,  
celulosa microcristalina,  
sílice coloidal anhidra.

Cubierta pelicular:

macrogol 400,  
hipromelosa,  
dióxido de titanio (E171),  
óxido de hierro amarillo (E172),  
óxido de hierro rojo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blisters de PP/aluminio en envases de 2, 4, 8 y 12 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG,  
D-51368 Leverkusen,  
Alemania

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/248/001-004

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 6 de Marzo de 2003

Fecha de la última renovación de la autorización:

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Levitra 10 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene 10 mg de vardenafilo (como hidrocloreuro trihidrato)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película

Comprimidos redondos de color naranja, con la cruz de BAYER en una cara y un 10 en la otra.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 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.

El uso de Levitra no está indicado en mujeres.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Uso en adultos

La dosis recomendada es de 10 mg, tomados a demanda, aproximadamente de 25 a 60 minutos antes de la actividad sexual. En base a la eficacia y tolerabilidad, la dosis se puede aumentar a 20 mg o disminuir a 5 mg. La dosis máxima recomendada es de 20 mg. La pauta máxima de dosificación recomendada es de una vez al día. Levitra puede tomarse con o sin alimentos. El inicio de su acción farmacológica puede retrasarse si se toma con una comida con un alto contenido en grasas (ver sección 5.2).

#### Uso en pacientes de edad avanzada

Como el aclaramiento de vardenafilo se reduce en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2) debe utilizarse una primera dosis de 5 mg. En base a la eficacia y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar a 10 mg y después a 20 mg.

#### Niños y adolescentes

Levitra no está indicado para su uso en menores de 18 años de edad.

### Uso en pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A-B), se debe considerar una dosis inicial de 5 mg. En base a la eficacia y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar posteriormente. La dosis máxima recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada es 10 mg (ver sección 4.3 y sección 5.2).

### Uso en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) debe considerarse una dosis inicial de 5 mg. En base a la eficacia y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar a 10 mg y 20 mg.

### Uso en pacientes en tratamiento con otros medicamentos

Cuando se utilice en combinación con eritromicina, un inhibidor del CYP 3A4, la dosis de vardenafilo no debe exceder los 5 mg (ver sección 4.5).

Administración por vía oral

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

La administración concomitante de vardenafilo con nitratos o con los que liberan óxido nítrico (como el nitrito de amilo) en cualquiera de sus formas está contraindicada (ver sección 4.5 y sección 5.1).

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 PDE5 (ver sección 4.4)

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 vardenafilo 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 vardenafilo 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 vardenafilo con los inhibidores de la proteasa del VIH como ritonavir e indinavir, ya que son inhibidores muy potentes del CYP3A4 (ver sección 4.5).

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es recomendable realizar una historia clínica y exploración física para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las causas subyacentes potenciales, antes de considerar el tratamiento farmacológico.

Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe cierto grado de riesgo cardiaco asociado con la actividad sexual (ver sección 4.3). Vardenafilo tiene propiedades vasodilatadoras que dan lugar a disminuciones leves y transitorias de la presión arterial (ver sección 5.1). Pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, como por ejemplo, estenosis aórtica o estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, pueden ser sensibles al efecto de los vasodilatadores, incluyendo los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.

Los medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil se deben utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con antecedentes que puedan predisponer a priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de la asociación de vardenafilo con otros tratamientos para la disfunción eréctil. Por lo tanto, no se recomienda el uso de tales asociaciones.

El uso concomitante de vardenafilo con alfabloqueantes puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes, ya que ambos son vasodilatadores. El tratamiento concomitante con vardenafilo sólo debe iniciarse si el paciente se encuentra estabilizado con su tratamiento alfabloqueante. En los pacientes estabilizados con su tratamiento alfabloqueante, el tratamiento con vardenafilo deberá iniciarse con la dosis inicial más baja recomendada de 5 mg. Vardenafilo puede administrarse en cualquier momento con tamsulosina. Con los restantes alfabloqueantes, debe considerarse un intervalo de tiempo entre la tomas cuando se prescriba vardenafilo concomitantemente (ver apartado 4.5). En los pacientes que ya toman una dosis optimizada de vardenafilo, el tratamiento con alfabloqueantes deberá iniciarse con la dosis más baja. El incremento progresivo de la dosis del alfabloqueante puede dar lugar a una disminución adicional de la presión arterial en los pacientes que toman vardenafilo.

Debe evitarse la administración conjunta de vardenafilo con inhibidores potentes del CYP 3A4 tales como itraconazol y ketoconazol (forma oral), ya que al combinar estos medicamentos se alcanzan concentraciones plasmáticas muy altas de vardenafilo (ver sección 4.5).

Puede ser necesario ajustar la dosis de vardenafilo en caso de administración conjunta con el inhibidor del CYP 3A4, eritromicina (ver sección 4.5 y sección 4.2).

Tomar zumo de pomelo con vardenafilo puede dar lugar a concentraciones elevadas del fármaco, por lo que debe evitarse esta combinación (ver sección 4.5).

Se ha demostrado que dosis únicas de 10 mg y 80 mg de vardenafilo por vía oral prolongan el intervalo QTc en una media de 8 mseg y 10 mseg, respectivamente (ver sección 4.5). Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo y no puede generalizarse a todo tipo de pacientes en cualquier circunstancia, ya que dependerá de los factores de riesgo y susceptibilidad individual que pueden presentarse en determinado paciente en un momento dado. Es importante evitar la administración de medicamentos que puedan prolongar el intervalo QTc, como vardenafilo, en pacientes con factores de riesgo importantes, como por ejemplo, hipopotasemia, prolongación congénita del intervalo QT, administración concomitante de medicamentos antiarrítmicos clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo, amiodarona o sotalol).

Se han notificado alteraciones de la visión y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOAI-NA) relacionados con la toma de Levitra y otros inhibidores de la PDE5. El paciente debe ser advertido de que en caso de notar alteraciones de la visión de forma repentina debe interrumpir el tratamiento con Levitra y consultar inmediatamente con su médico.

Estudios *in vitro* con plaquetas humanas indican que vardenafilo por sí solo no posee efectos antiagregantes. No obstante, a concentraciones altas (supraterapéuticas), vardenafilo potencia el efecto antiagregante del dador de óxido nítrico, nitroprusiato sódico. En humanos, el vardenafilo tomado solo o en asociación con el ácido acetilsalicílico no afecta el tiempo de hemorragia (ver sección 4.5). No existen datos de seguridad sobre la administración de vardenafilo a pacientes con trastornos hemorrágicos o con úlcera péptica activa. Por lo tanto, vardenafilo sólo debe administrarse a estos pacientes tras una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Efectos de otros medicamentos sobre vardenafilo

###### *Estudios in vitro:*

Vardenafilo 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 vardenafilo.

###### *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 vardenafilo (10 mg) produjo un incremento de 16 veces en el AUC de vardenafilo y de 7 veces en la  $C_{max}$  de vardenafilo. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de vardenafilo disminuyeron aproximadamente al 4% del nivel plasmático máximo de vardenafilo ( $C_{max}$ ).

La administración concomitante de vardenafilo (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 AUC<sub>0-24</sub> de vardenafilo. La interacción es una consecuencia del bloqueo del metabolismo hepático de Levitra por ritonavir, un inhibidor muy potente del CYP3A4, que también inhibe el CYP2C9. Ritonavir prolongó significativamente la semivida de Levitra hasta 25,7 horas (ver sección 4.3).

La administración concomitante de ketoconazol (200 mg), un potente inhibidor del CYP3A4, con vardenafilo (5 mg) produjo un incremento de 10 veces en el AUC de vardenafilo y un incremento de 4 veces en la  $C_{max}$  de vardenafilo (ver sección 4.4).

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 vardenafilo comparables a los producidos por ketoconazol. Debe evitarse el uso concomitante de vardenafilo con inhibidores potentes del CYP3A4, tales como itraconazol y ketoconazol por vía oral (ver sección 4.3 y 4.4). En hombres mayores de 75 años, está contraindicado el uso de vardenafilo con itraconazol y ketoconazol (ver sección 4.3).

La administración concomitante de eritromicina (500 mg tres veces al día), un inhibidor del CYP3A4, con vardenafilo (5 mg) produjo un incremento de 4 veces en el AUC de vardenafilo y un incremento de 3 veces en la  $C_{max}$ . Cuando se utiliza en combinación con eritromicina, puede ser necesario un ajuste de la dosis de vardenafilo (ver sección 4.2 y sección 4.4). 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 vardenafilo (20 mg) a voluntarios sanos.

El zumo de pomelo 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 vardenafilo (ver sección 4.4).

La farmacocinética de vardenafilo (20 mg) no se vio afectada por la administración conjunta con el antagonista H<sub>2</sub>, 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 vardenafilo 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 vardenafilo sobre otros medicamentos

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

#### *Estudios in vivo:*

En un estudio en 18 varones sanos, al administrar vardenafilo (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, vardenafilo potenció el efecto hipotensor de la nitroglicerina sublingual (0,4 mg) tomada al cabo de 1 y 4 horas de la administración de vardenafilo en sujetos sanos de mediana edad. No se observó efecto sobre la presión arterial cuando la toma de nitroglicerina se realizó 24 horas después de una dosis única de 20 mg de vardenafilo. Sin embargo, no se dispone de información sobre la posible potenciación de los efectos hipotensores de los nitratos por parte de vardenafilo en pacientes, por lo que el tratamiento conjunto está contraindicado (ver sección 4.3).

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 vardenafilo.

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 vardenafilo. 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 vardenafilo. En los individuos tratados con terazosina, la hipotensión se observó con mayor frecuencia cuando vardenafilo 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 vardenafilo en pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) con un tratamiento estable con tamsulosina o terazosina:

- Cuando se administró vardenafilo 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 la vardenafilo (5 mg) se administró 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 vardenafilo 5mg y de terazosina había transcurrido un intervalo de 6 horas

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 vardenafilo con la dosis inicial inferior recomendada de 5 mg. Vardenafilo puede administrarse en cualquier momento con tamsulosina. Con los restantes alfabloqueantes, debe considerarse una separación temporal entre los dos tratamientos cuando se prescriba vardenafilo concomitantemente (ver sección 4.4).

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 vardenafilo (20 mg). La biodisponibilidad relativa de la glibenclamida (3,5 mg) no se vio afectada por la administración conjunta con vardenafilo (20 mg). En un estudio específico en que vardenafilo (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 vardenafilo (20 mg) 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 vardenafilo.

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

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

Más de 9.500 pacientes han recibido Levitra en ensayos clínicos. En general, las reacciones adversas fueron transitorias y de naturaleza leve a moderada. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas y manifiestas en  $\geq 10\%$  de los pacientes fueron cefalea y enrojecimiento.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Se notificaron las siguientes reacciones adversas:

<b>Clasificación órgano-sistema</b>	<b>Muy frecuentes (≥ 1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥1/100 , &lt;1/10%)</b>	<b>Poco frecuentes (≥1/1.000 , &lt;1/100)*</b>	<b>Raras (≥1/10.000 , &lt;1/1.000)*</b>	<b>No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad	
Trastornos psiquiátricos				Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos	Somnolencia	Síncope Convulsiones Amnesia global transitoria	
Trastornos oculares (incluyendo las exploraciones complementarias)			Aumento del lagrimeo Trastornos visuales (incluyendo claridad visual) Cromatopsia Conjuntivitis Visión borrosa	Aumento de la presión intraocular	Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica Alteraciones de la visión
Trastornos del oído y del laberinto					Sordera súbita**
Trastornos cardíacos (incluyendo las exploraciones complementarias)			Taquicardia Palpitaciones	Angina de pecho Isquemia miocárdica	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares (incluyendo las exploraciones complementarias)	Enrojecimiento facial		Hipertensión Hipotensión Hipotensión ortostática		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Congestión nasal	Disnea Epistaxis	Edema laríngeo	
Trastornos gastrointestinales (incluyendo las exploraciones complementarias)		Dispepsia Náusea	Alteración de los valores de las pruebas de función hepática Aumento de GGTP		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Reacción de fotosensibilidad Edema facial Erupciones cutáneas		
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (incluyendo las exploraciones complementarias)			Aumento de creatinfosfoquinasa en sangre Mialgia Dolor de espalda	Rigidez muscular	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Priapismo Aumento de las erecciones (erecciones prolongadas o dolorosas)	

\*De las reacciones adversas referidas en <1% de los pacientes, sólo se citan aquellas que requieren una atención especial, debido a su posible asociación a patologías graves o que sean de relevancia clínica.

\*\* Durante los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización se han notificado un número reducido de casos de disminución o pérdida súbita de la audición en pacientes tratados con inhibidores de la PDE5, incluido el vardenafilo.

Informes post-comercialización con otro fármaco de esta misma clase: Trastornos vasculares: se han notificado acontecimientos cardiovasculares graves en estudios post-comercialización con otro fármaco de la misma clase, estos incluyen: hemorragia cerebrovascular, muerte súbita de origen cardíaco, accidente isquémico transitorio, angina inestable y arritmia ventricular.

#### **4.9 Sobredosis**

En estudios realizados en voluntarios con dosis únicas, se toleraron dosis de hasta 80 mg inclusive sin presentar reacciones adversas graves.

Al administrar vardenafilo a dosis superiores y con mayor frecuencia que la pauta de dosis recomendada (40 mg/dos veces al día), se han registrado casos de dolor de espalda intenso. Esto no se ha asociado a toxicidad muscular o neurológica.

En casos de sobredosis, se deben tomar las medidas normales de apoyo. Dado que vardenafilo se une intensamente a las proteínas plasmáticas y no se elimina de forma significativa por la orina, no se espera que la diálisis renal acelere el aclaramiento del fármaco.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo fármaco-terapéutico: Fármacos utilizados en disfunción eréctil. Código ATC: G04BE09

Vardenafilo es una terapia de administración oral para mejorar la función eréctil en hombres con disfunción eréctil. En condiciones normales, es decir, con estimulación sexual, restaura la función eréctil deteriorada mediante el aumento del flujo sanguíneo al pene.

La erección del pene es un proceso hemodinámico. Durante la estimulación sexual, se libera óxido nítrico, que activa la enzima guanilato-ciclasa, lo que da lugar a un aumento del nivel de guanosina monofosfato cíclica (GMPc) en el cuerpo cavernoso. Esto a su vez, produce la relajación del músculo liso, permitiendo una mayor afluencia de sangre al pene. El nivel de GMPc se regula mediante la tasa de síntesis vía guanilatociclasa y la tasa de degradación por parte de las fosfodiesterasas hidrolizantes (PDEs).

Vardenafilo es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del GMPc, principal PDE en el cuerpo cavernoso humano. Vardenafilo aumenta potentemente el efecto del óxido nítrico endógeno en el cuerpo cavernoso, por inhibición de la PDE5. Cuando se libera óxido nítrico en respuesta a la estimulación sexual, la inhibición de la PDE5 por vardenafilo ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en el cuerpo cavernoso. Por lo tanto, es necesario que haya estimulación sexual para que vardenafilo produzca sus efectos terapéuticos beneficiosos.

Los estudios *in vitro* han demostrado que vardenafilo es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas (más de 15 veces en relación con la PDE6, más de 130 veces en relación con la PDE1, más de 300 veces en relación con la PDE11, y más de 1000 veces en relación con las fosfodiesterasas PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10).

En un estudio utilizando pletismografía peneana (RigiScan), vardenafilo 20 mg produjo en algunos hombres erecciones consideradas como suficientes para la penetración (60% de rigidez en RigiScan)

tan sólo 15 minutos tras la administración. La respuesta global de estos individuos a vardenafilo fue estadísticamente significativa, en comparación con placebo, a los 25 minutos de la dosificación.

Vardenafilo produce una disminución leve y transitoria de la presión arterial que, en la mayoría de casos, no se traducen en efectos clínicos. En comparación con placebo, la disminución máxima media de la presión arterial sistólica en posición supina, tras dosis de 20 mg y 40 mg de vardenafilo fueron de -6,9 mmHg (20 mg) y -4,3 mmHg (40 mg). Estos efectos concuerdan con los efectos vasodilatadores de los inhibidores de la PDE5 y se deben probablemente al aumento de los niveles de GMPc en las células del músculo liso vascular. Dosis orales únicas y múltiples de vardenafilo de hasta 40 mg en voluntarios sanos no produjeron cambios clínicamente relevantes en el ECG.

En un ensayo de dosis única, a doble ciego, cruzado y randomizado en 59 hombres sanos, se compararon los efectos de vardenafilo (10 mg y 80 mg), sildenafil (50 mg y 400 mg) y placebo en el intervalo QT. Como control interno activo se incluyó moxifloxacino (400 mg). Se midieron los efectos sobre el intervalo QT una hora después de la dosificación (Tmax promedio para vardenafilo). El objetivo principal del estudio era descartar un efecto superior a 10 mseg (es decir, demostrar la ausencia de efecto) en el intervalo QTc de una dosis única de 80 mg de vardenafilo por vía oral, en comparación con placebo. Las determinaciones se llevaron a cabo a partir del cambio en la fórmula de corrección de Fridericia ( $QTcF = QT/RR^{1/3}$ ) una hora después de la dosificación, en relación al valor basal. Los resultados de vardenafilo mostraron un aumento del QTc (Fridericia) de 8 mseg (IC 90%: 6-9) y 10 mseg (IC 90%: 8-11) con las dosis de 10 mg y 80 mg, en comparación con placebo, así como un aumento en el QTci de 4 mseg (IC 90%: 3-6) y 6 mseg (IC90%: 4-7) a las dosis de 10 mg y 80 mg, una hora después de la administración, en comparación con placebo. En Tmax, el cambio medio en QTcF para vardenafilo 80 mg fue el único valor que estuvo fuera de los límites establecidos por el estudio (valor medio 10 mseg, IC90% (8-11)). Al utilizar la fórmula de corrección individual, ninguno de los valores estuvo fuera de los límites. Se desconoce el impacto clínico real de estos cambios.

#### Información adicional sobre ensayos clínicos

En ensayos clínicos, vardenafilo se administró a más de 3.750 hombres con disfunción eréctil (DE) y edades comprendidas entre 18 y 89 años, muchos de los cuales presentaban múltiples patologías concomitantes. Más de 1.630 pacientes han sido tratados con Levitra durante seis meses o más. De ellos, más de 730 han sido tratados durante un año o más. Los siguientes grupos de pacientes estuvieron representados: ancianos (22%), pacientes hipertensos (35%), diabetes mellitus (29%), cardiopatía isquémica y otras patologías cardiovasculares (7%), insuficiencia pulmonar crónica (5%), hiperlipidemia (22%), depresión (5%), prostatectomía radical (9%). Los siguientes grupos no estuvieron bien representados en los ensayos clínicos: pacientes ancianos de más de 75 años (2,4%) y pacientes con ciertas patologías cardiovasculares (ver sección 4.3). No se han realizado ensayos clínicos en pacientes con enfermedades del SNC (excepto en pacientes con lesión medular), pacientes con insuficiencia renal o hepática graves, pacientes con cirugía de pelvis (excepto prostatectomía con preservación bilateral de la inervación), pacientes con traumatismo pélvico, pacientes que han sido sometidos a radioterapia, pacientes con deseo sexual hipoactivo o pacientes con deformidad anatómica del pene.

En ensayos principales, comparativos con placebo, el tratamiento con vardenafilo produjo una mejoría de la función eréctil. En el pequeño número de pacientes que intentaron mantener relaciones sexuales hasta las cuatro o cinco horas después de la administración, la tasa de éxito en la penetración y en el mantenimiento de la erección fue siempre mayor que con placebo.

En estudios de dosis fija realizados en una amplia población de hombres con disfunción eréctil, un 68% (5 mg), un 76% (10 mg) y un 80% (20 mg) de los pacientes experimentaron penetraciones satisfactorias (SEP 2) en comparación con un 49% de los pacientes con placebo, durante un período de estudio de tres meses. La capacidad de mantener la erección (SEP 3) en esta amplia población con DE se obtuvo en un 53% (5 mg), un 63% (10 mg) y un 65% (20 mg), en comparación con un 29% en los tratados con placebo.

En los datos agrupados a partir de los ensayos de eficacia más importantes, la proporción de pacientes que experimentaron una penetración satisfactoria con vardenafilo fue la siguiente: disfunción eréctil psicógena (77-87%), disfunción eréctil mixta (69-83%), disfunción eréctil orgánica (64-75%), ancianos (52-75%), cardiopatía isquémica (70-73%), hiperlipidemia (62-73%), insuficiencia pulmonar crónica (74-78%), depresión (59-69%), y pacientes tratados conjuntamente con antihipertensivos (62-73%).

En un ensayo clínico comparativo con placebo, realizado en pacientes con diabetes mellitus, dosis de 10 mg y 20 mg de vardenafilo mejoraron significativamente la puntuación de la función eréctil, de la capacidad de obtener y mantener una erección suficientemente prolongada para desarrollar una relación sexual satisfactoria y de la rigidez del pene. Las proporciones de respuesta a la capacidad de obtener y mantener una erección fueron de un 61% y un 49% con 10 mg y de un 64% y un 54% con 20 mg de vardenafilo, en comparación con un 36% y un 23% con placebo, en pacientes que completaron un tratamiento de tres meses.

En un ensayo clínico en pacientes post-prostatectomía, dosis de 10 mg y 20 mg de vardenafilo mejoraron significativamente, en comparación con placebo, la puntuación de la función eréctil, de la capacidad de obtener y mantener una erección suficientemente prolongada para desarrollar una relación sexual satisfactoria y de la rigidez del pene. Las proporciones de respuesta a la capacidad de obtener y mantener una erección fueron de un 47% y 37% con 10 mg y de 48% y 34% con 20 mg de vardenafilo, en comparación con 22% y 10% con placebo, en pacientes que completaron un tratamiento de tres meses.

En un ensayo clínico con vardenafilo a dosis flexibles comparado con placebo en pacientes con lesión medular, vardenafilo mejoró significativamente la puntuación del dominio función eréctil, la capacidad para obtener y mantener una erección el tiempo suficiente para un acto sexual satisfactorio y la rigidez del pene. El número de pacientes que recobraron una puntuación normal para el dominio IIEF ( $\geq 26$ ) fue del 53%, en comparación con el 9% en el grupo placebo. Los índices de respuesta observados para la capacidad de obtener y mantener una erección fueron del 76% y 59% con vardenafilo, en comparación con el 41% y 22% observados con placebo, en los pacientes que completaron los tres meses de tratamiento, los cuales fueron clínica y estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ).

La seguridad y eficacia de vardenafilo se mantuvo en los estudios a largo plazo.

## **5.2 Propiedades farmacológicas**

### Absorción

Vardenafilo se absorbe rápidamente, obteniéndose en algunos hombres concentraciones plasmáticas máximas incluso a los 15 minutos después de la administración oral. Sin embargo, en el 90% de los casos, la concentración plasmática máxima se consigue entre los 30 y los 120 minutos (mediana 60 minutos) después de la administración oral en ayunas. La biodisponibilidad oral absoluta media es del 15%. Tras la administración oral de vardenafilo, el AUC y la  $C_{max}$  aumentaron de forma casi proporcional a la dosis dentro del rango de dosis recomendado (5 – 20 mg).

Al administrar vardenafilo con una comida con un alto contenido en grasas (57% de grasa), la velocidad de absorción se reduce, con un aumento de la mediana del  $t_{max}$  del orden de 1 hora y una reducción media de  $C_{max}$  del 20%. El AUC de vardenafilo no se ve afectado. Tras una comida con un 30% de grasa, la velocidad y el grado de absorción de vardenafilo ( $t_{max}$ ,  $C_{max}$  y AUC) se mantienen inalterados en comparación con la administración en ayunas.

### Distribución

El volumen medio de distribución en estado de equilibrio para vardenafilo es de 208 l, indicando una distribución tisular del fármaco. Vardenafilo y su metabolito principal circulante (M1) se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente en un 95% para vardenafilo o M1). La

unión a proteínas por parte de vardenafilo y de M1 es independiente de las concentraciones totales de ambos.

En base a las determinaciones de vardenafilo en el semen de individuos sanos 90 minutos después de la administración, no más del 0.00012% de la dosis administrada puede aparecer en el semen de los pacientes.

### Metabolismo

Vardenafilo se metaboliza predominantemente por metabolismo hepático a través del citocromo P450 isoforma (CYP) 3A4, con una cierta contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C.

En humanos, el metabolito circulante principal (M1) resulta de la desetilación de vardenafilo y está sometido a un posterior metabolismo con una semivida de eliminación plasmática de aproximadamente 4 horas. Partes del M1 se encuentran en forma de glucurónido en la circulación sistémica. El metabolito M1 muestra un perfil de selectividad de fosfodiesterasa similar al vardenafilo y una potencia *in vitro* para la fosfodiesterasa tipo 5 de aproximadamente un 28%, en comparación con vardenafilo, resultando en una contribución en la eficacia del 7%, aproximadamente.

### Eliminación

El aclaramiento total de vardenafilo es de 56 l/h, con una semivida terminal resultante de 4 - 5 horas, aproximadamente. Tras la administración oral, vardenafilo se excreta en forma de metabolito predominantemente en heces (aproximadamente el 91 – 95 % de la dosis administrada) y en menor medida en orina (aproximadamente el 2 – 6 % de la dosis administrada).

### Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

#### Pacientes de edad avanzada

El aclaramiento hepático de vardenafilo en voluntarios de edad avanzada sanos (mayores de 65 años) se vio reducido, en comparación con voluntarios sanos más jóvenes (18 - 45 años). Por término medio, los pacientes ancianos presentaron un aumento del AUC y  $C_{max}$  del 52% y 34%, respectivamente, en comparación con los voluntarios jóvenes (ver sección 4.2).

#### Insuficiencia renal

En voluntarios con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30 – 80 ml/min), la farmacocinética de vardenafilo fue similar a la registrada en un grupo control con una función renal normal. En voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) el valor medio del AUC aumentó un 21% y el valor medio de la  $C_{max}$  disminuyó en un 23%, en comparación con voluntarios sin insuficiencia renal. No se observó una correlación estadísticamente significativa entre el aclaramiento de creatinina y la exposición a vardenafilo (AUC y  $C_{max}$ ). No se ha estudiado la farmacocinética de vardenafilo en pacientes sometidos a diálisis (ver sección 4.3).

#### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y B), el aclaramiento de vardenafilo se redujo de forma proporcional al grado de insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), los valores medios de AUC y  $C_{max}$  aumentaron un 17% y 22%, respectivamente, en comparación con los individuos de control sanos. En pacientes con insuficiencia moderada (Child-Pugh B), los valores de AUC y  $C_{max}$  aumentaron un 160% y 133%, respectivamente, en comparación con los individuos de control sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de vardenafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver sección 4.3).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

crospovidona,  
estearato de magnesio,  
celulosa microcristalina,  
sílice coloidal anhidra.

#### Cubierta pelicular:

macrogol 400,  
hipromelosa,  
dióxido de titanio (E171),  
óxido de hierro amarillo (E172),  
óxido de hierro rojo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísters de PP/aluminio en envases de 2, 4, 8 y 12 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG,  
D-51368 Leverkusen,  
Alemania

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/248/005-008

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 6 de Marzo de 2003

Fecha de la última renovación de la autorización:

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Levitra 20 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene 20 mg de vardenafilo (como hidrocloreuro trihidrato)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película

Comprimidos redondos de color naranja, con la cruz de BAYER en una cara y un 20 en la otra.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 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.

El uso de Levitra no está indicado en mujeres.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Uso en adultos

La dosis recomendada es de 10 mg, tomados a demanda, aproximadamente de 25 a 60 minutos antes de la actividad sexual. En base a la eficacia y tolerabilidad, la dosis se puede aumentar a 20 mg o disminuir a 5 mg. La dosis máxima recomendada es de 20 mg. La pauta máxima de dosificación recomendada es de una vez al día. Levitra puede tomarse con o sin alimentos. El inicio de su acción farmacológica puede retrasarse si se toma con una comida con un alto contenido en grasas (ver sección 5.2).

#### Uso en pacientes de edad avanzada

Como el aclaramiento de vardenafilo se reduce en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2) debe utilizarse una primera dosis de 5 mg. En base a la eficacia y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar a 10 mg y después a 20 mg.

#### Niños y adolescentes

Levitra no está indicado para su uso en menores de 18 años de edad.

### Uso en pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A-B), se debe considerar una dosis inicial de 5 mg. En base a la eficacia y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar posteriormente. La dosis máxima recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada es 10 mg (ver sección 4.3 y sección 5.2).

### Uso en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) debe considerarse una dosis inicial de 5 mg. En base a la eficacia y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar a 10 mg y 20 mg.

### Uso en pacientes en tratamiento con otros medicamentos

Cuando se utilice en combinación con eritromicina, un inhibidor del CYP 3A4, la dosis de vardenafilo no debe exceder los 5 mg (ver sección 4.5).

Administración por vía oral

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

La administración concomitante de vardenafilo con nitratos o con los que liberan óxido nítrico (como el nitrito de amilo) en cualquiera de sus formas está contraindicada (ver sección 4.5 y sección 5.1).

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 PDE5 (ver sección 4.4)

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 vardenafilo 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 vardenafilo 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 vardenafilo con los inhibidores de la proteasa del VIH como ritonavir e indinavir, ya que son inhibidores muy potentes del CYP3A4 (ver sección 4.5).

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es recomendable realizar una historia clínica y exploración física para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las causas subyacentes potenciales, antes de considerar el tratamiento farmacológico.

Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe cierto grado de riesgo cardiaco asociado con la actividad sexual (ver sección 4.3). Vardenafilo tiene propiedades vasodilatadoras que dan lugar a disminuciones leves y transitorias de la presión arterial (ver sección 5.1). Pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, como por ejemplo, estenosis aórtica o estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, pueden ser sensibles al efecto de los vasodilatadores, incluyendo los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.

Los medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil se deben utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con antecedentes que puedan predisponer a priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de la asociación de vardenafilo con otros tratamientos para la disfunción eréctil. Por lo tanto, no se recomienda el uso de tales asociaciones.

El uso concomitante de vardenafilo con alfabloqueantes puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes, ya que ambos son vasodilatadores. El tratamiento concomitante con vardenafilo sólo debe iniciarse si el paciente se encuentra estabilizado con su tratamiento alfabloqueante. En los pacientes estabilizados con su tratamiento alfabloqueante, el tratamiento con vardenafilo deberá iniciarse con la dosis inicial más baja recomendada de 5 mg. Vardenafilo puede administrarse en cualquier momento con tamsulosina. Con los restantes alfabloqueantes, debe considerarse un intervalo de tiempo entre la tomas cuando se prescriba vardenafilo concomitantemente (ver apartado 4.5). En los pacientes que ya toman una dosis optimizada de vardenafilo, el tratamiento con alfabloqueantes deberá iniciarse con la dosis más baja. El incremento progresivo de la dosis del alfabloqueante puede dar lugar a una disminución adicional de la presión arterial en los pacientes que toman vardenafilo.

Debe evitarse la administración conjunta de vardenafilo con inhibidores potentes del CYP 3A4 como itraconazol y ketoconazol (forma oral), ya que al combinar estos medicamentos se alcanzan concentraciones plasmáticas muy altas de vardenafilo (ver sección 4.5).

Puede ser necesario ajustar la dosis de vardenafilo en caso de administración conjunta con el inhibidor del CYP 3A4, eritromicina (ver sección 4.5 y sección 4.2).

Tomar zumo de pomelo con vardenafilo puede dar lugar a concentraciones elevadas del fármaco, por lo que debe evitarse esta combinación (ver sección 4.5).

Se ha demostrado que dosis únicas de 10 mg y 80 mg de vardenafilo por vía oral prolongan el intervalo QTc en una media de 8 mseg y 10 mseg, respectivamente (ver sección 4.5). Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo y no puede generalizarse a todo tipo de pacientes en cualquier circunstancia, ya que dependerá de los factores de riesgo y susceptibilidad individual que pueden presentarse en determinado paciente en un momento dado. Es importante evitar la administración de medicamentos que puedan prolongar el intervalo QTc, como vardenafilo, en pacientes con factores de riesgo importantes, como por ejemplo, hipopotasemia, prolongación congénita del intervalo QT, administración concomitante de medicamentos antiarrítmicos clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo, amiodarona o sotalol).

Se han notificado alteraciones de la visión y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOAI-NA) relacionados con la toma de Levitra y otros inhibidores de la PDE5. El paciente debe ser advertido de que en caso de notar alteraciones de la visión de forma repentina debe interrumpir el tratamiento con Levitra y consultar inmediatamente con su médico.

Estudios *in vitro* con plaquetas humanas indican que vardenafilo por sí solo no posee efectos antiagregantes. No obstante, a concentraciones altas (supraterapéuticas), vardenafilo potencia el efecto antiagregante del dador de óxido nítrico, nitroprusiato sódico. En humanos, el vardenafilo tomado solo o en asociación con el ácido acetilsalicílico no afecta el tiempo de hemorragia (ver sección 4.5). No existen datos de seguridad sobre la administración de vardenafilo a pacientes con trastornos hemorrágicos o con úlcera péptica activa. Por lo tanto, vardenafilo sólo debe administrarse a estos pacientes tras una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Efectos de otros medicamentos sobre vardenafilo

###### *Estudios in vitro:*

Vardenafilo 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 vardenafilo.

###### *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 vardenafilo (10 mg) produjo un incremento de 16 veces en el AUC de vardenafilo y de 7 veces en la  $C_{max}$  de vardenafilo. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de vardenafilo disminuyeron aproximadamente al 4% del nivel plasmático máximo de vardenafilo ( $C_{max}$ ).

La administración concomitante de vardenafilo (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  $AUC_{0-24}$  de vardenafilo. La interacción es una consecuencia del bloqueo del metabolismo hepático de Levitra por ritonavir, un inhibidor muy potente del CYP3A4, que también inhibe el CYP2C9. Ritonavir prolongó significativamente la semivida de Levitra hasta 25,7 horas (ver sección 4.3).

La administración concomitante de ketoconazol (200 mg), un potente inhibidor del CYP3A4, con vardenafilo (5 mg) produjo un incremento de 10 veces en el AUC de vardenafilo y un incremento de 4 veces en la  $C_{max}$  de vardenafilo (ver sección 4.4).

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 vardenafilo comparables a los producidos por ketoconazol. Debe evitarse el uso concomitante de vardenafilo con inhibidores potentes del CYP3A4, tales como itraconazol y ketoconazol por vía oral (ver sección 4.3 y 4.4). En hombres mayores de 75 años, está contraindicado el uso de vardenafilo con itraconazol y ketoconazol (ver sección 4.3).

La administración concomitante de eritromicina (500 mg tres veces al día), un inhibidor del CYP3A4, con vardenafilo (5 mg) produjo un incremento de 4 veces en el AUC de vardenafilo y un incremento de 3 veces en la  $C_{max}$ . Cuando se utiliza en combinación con eritromicina, puede ser necesario un ajuste de la dosis de vardenafilo (ver sección 4.2 y sección 4.4). 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 vardenafilo (20 mg) a voluntarios sanos.

El zumo de pomelo 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 vardenafilo (ver sección 4.4).

La farmacocinética de vardenafilo (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 vardenafilo 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 vardenafilo sobre otros medicamentos

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

#### *Estudios in vivo:*

En un estudio en 18 varones sanos, al administrar vardenafilo (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, vardenafilo potenció el efecto hipotensor de la nitroglicerina sublingual (0,4 mg) tomada al cabo de 1 y 4 horas de la administración de vardenafilo en sujetos sanos de mediana edad. No se observó efecto sobre la presión arterial cuando la toma de nitroglicerina se realizó 24 horas después de una dosis única de 20 mg de vardenafilo. Sin embargo, no se dispone de información sobre la posible potenciación de los efectos hipotensores de los nitratos por parte de vardenafilo en pacientes, por lo que el tratamiento conjunto está contraindicado (ver sección 4.3).

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 vardenafilo.

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 vardenafilo. 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 vardenafilo. En los individuos tratados con terazosina, la hipotensión se observó con mayor frecuencia cuando vardenafilo 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 vardenafilo en pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) con un tratamiento estable con tamsulosina o terazosina:

- Cuando se administró vardenafilo 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 la vardenafilo (5 mg) se administró 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 vardenafilo 5mg y de terazosina había transcurrido un intervalo de 6 horas

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 vardenafilo con la dosis inicial inferior recomendada de 5 mg. Vardenafilo puede administrarse en cualquier momento con tamsulosina. Con los restantes alfabloqueantes, debe considerarse una separación temporal entre los dos tratamientos cuando se prescriba vardenafilo concomitantemente (ver sección 4.4).

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 vardenafilo (20 mg). La biodisponibilidad relativa de la glibenclamida (3,5 mg) no se vio afectada por la administración conjunta con vardenafilo (20 mg). En un estudio específico en que vardenafilo (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 vardenafilo (20 mg) 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 vardenafilo.

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

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

Más de 9.500 pacientes han recibido Levitra en ensayos clínicos. En general, las reacciones adversas fueron transitorias y de naturaleza leve a moderada. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas y manifiestas en  $\geq 10\%$  de los pacientes fueron cefalea y enrojecimiento.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Se notificaron las siguientes reacciones adversas:

<b>Clasificación órgano-sistema</b>	<b>Muy frecuentes (≥ 1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥1/100 , &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥1/1.000 , &lt;1/100)*</b>	<b>Raras (&gt;1/10.000 , &lt;1/1.000)*</b>	<b>No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad	
Trastornos psiquiátricos				Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos	Somnolencia	Síncope Convulsiones Amnesia global transitoria	
Trastornos oculares (incluyendo las exploraciones complementarias)			Aumento del lagrimeo Trastornos visuales (incluyendo claridad visual) Cromatopsia Conjuntivitis Visión borrosa	Aumento de la presión intraocular	Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica Alteraciones de la visión
Trastornos del oído y del laberinto					Sordera súbita**
Trastornos cardíacos (incluyendo las exploraciones complementarias)			Taquicardia Palpitaciones	Angina de pecho Isquemia miocárdica	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares (incluyendo las exploraciones complementarias)	Enrojecimiento facial		Hipertensión Hipotensión Hipotensión ortostática		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Congestión nasal	Disnea Epistaxis	Edema laríngeo	
Trastornos gastrointestinales (incluyendo las exploraciones complementarias)		Dispepsia Náusea	Alteración de los valores de las pruebas de función hepática Aumento de GGTP		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Reacción de fotosensibilidad Edema facial Erupciones cutáneas		
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (incluyendo las exploraciones complementarias)			Aumento de creatinfosfoquinasa en sangre Mialgia Dolor de espalda	Rigidez muscular	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Priapismo Aumento de las erecciones (erecciones prolongadas o dolorosas)	

\*De las reacciones adversas referidas en <1% de los pacientes, sólo se citan aquellas que requieren una atención especial, debido a su posible asociación a patologías graves o que sean de relevancia clínica.

\*\* Durante los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización se han notificado un número reducido de casos de disminución o pérdida súbita de la audición en pacientes tratados con inhibidores de la PDE5, incluido el vardenafilo.

Informes post-comercialización con otro fármaco de esta misma clase: Trastornos vasculares: se han notificado acontecimientos cardiovasculares graves en estudios post-comercialización con otro fármaco de la misma clase, estos incluyen: hemorragia cerebrovascular, muerte súbita de origen cardíaco, accidente isquémico transitorio, angina inestable y arritmia ventricular.

## 4.9 Sobredosis

En estudios realizados en voluntarios con dosis únicas, se toleraron dosis de hasta 80 mg inclusive sin presentar reacciones adversas graves.

Al administrar vardenafilo a dosis superiores y con mayor frecuencia que la pauta de dosis recomendada (40 mg/dos veces al día), se han registrado casos de dolor de espalda intenso. Esto no se ha asociado a toxicidad muscular o neurológica.

En casos de sobredosis, se deben tomar las medidas normales de apoyo. Dado que vardenafilo se une intensamente a las proteínas plasmáticas y no se elimina de forma significativa por la orina, no se espera que la diálisis renal acelere el aclaramiento del fármaco.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmaco-terapéutico: Fármacos utilizados en disfunción eréctil. Código ATC: G04B E09

Vardenafilo es una terapia de administración oral para mejorar la función eréctil en hombres con disfunción eréctil. En condiciones normales, es decir, con estimulación sexual, restaura la función eréctil deteriorada mediante el aumento del flujo sanguíneo al pene.

La erección del pene es un proceso hemodinámico. Durante la estimulación sexual, se libera óxido nítrico, que activa la enzima guanilato-ciclasa, lo que da lugar a un aumento del nivel de guanosina monofosfato cíclica (GMPc) en el cuerpo cavernoso. Esto a su vez, produce la relajación del músculo liso, permitiendo una mayor afluencia de sangre al pene. El nivel de GMPc se regula mediante la tasa de síntesis vía guanilatociclasa y la tasa de degradación por parte de las fosfodiesterasas hidrolizantes (PDEs).

Vardenafilo es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del GMPc, principal PDE en el cuerpo cavernoso humano. Vardenafilo aumenta potentemente el efecto del óxido nítrico endógeno en el cuerpo cavernoso, por inhibición de la PDE5. Cuando se libera óxido nítrico en respuesta a la estimulación sexual, la inhibición de la PDE5 por vardenafilo ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en el cuerpo cavernoso. Por lo tanto, es necesario que haya estimulación sexual para que vardenafilo produzca sus efectos terapéuticos beneficiosos.

Los estudios *in vitro* han demostrado que vardenafilo es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas (más de 15 veces en relación con la PDE6, más de 130 veces en relación con la PDE1, más de 300 veces en relación con la PDE11, y más de 1000 veces en relación con las fosfodiesterasas PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10).

En un estudio utilizando pletismografía peneana (RigiScan), vardenafilo 20 mg produjo en algunos hombres erecciones consideradas como suficientes para la penetración (60% de rigidez en RigiScan)

tan sólo 15 minutos tras la administración. La respuesta global de estos individuos a vardenafilo fue estadísticamente significativa, en comparación con placebo, a los 25 minutos de la dosificación.

Vardenafilo produce una disminución leve y transitoria de la presión arterial que, en la mayoría de casos, no se traducen en efectos clínicos. En comparación con placebo, la disminución máxima media de la presión arterial sistólica en posición supina, tras dosis de 20 mg y 40 mg de vardenafilo fueron de -6,9 mmHg (20 mg) y -4,3 mmHg (40 mg). Estos efectos concuerdan con los efectos vasodilatadores de los inhibidores de la PDE5 y se deben probablemente al aumento de los niveles de GMPc en las células del músculo liso vascular. Dosis orales únicas y múltiples de vardenafilo de hasta 40 mg en voluntarios sanos no produjeron cambios clínicamente relevantes en el ECG.

En un ensayo de dosis única, a doble ciego, cruzado y randomizado en 59 hombres sanos, se compararon los efectos de vardenafilo (10 mg y 80 mg), sildenafil (50 mg y 400 mg) y placebo en el intervalo QT. Como control interno activo se incluyó moxifloxacino (400 mg). Se midieron los efectos sobre el intervalo QT una hora después de la dosificación (Tmax promedio para vardenafilo). El objetivo principal del estudio era descartar un efecto superior a 10 mseg (es decir, demostrar la ausencia de efecto) en el intervalo QTc de una dosis única de 80 mg de vardenafilo por vía oral, en comparación con placebo. Las determinaciones se llevaron a cabo a partir del cambio en la fórmula de corrección de Fridericia ( $QTcF = QT/RR^{1/3}$ ) una hora después de la dosificación, en relación al valor basal. Los resultados de vardenafilo mostraron un aumento del QTc (Fridericia) de 8 mseg (IC 90%: 6-9) y 10 mseg (IC 90%: 8-11) con las dosis de 10 mg y 80 mg, en comparación con placebo, así como un aumento en el QTci de 4 mseg (IC 90%: 3-6) y 6 mseg (IC90%: 4-7) a las dosis de 10 mg y 80 mg, una hora después de la administración, en comparación con placebo. En Tmax, el cambio medio en QTcF para vardenafilo 80 mg fue el único valor que estuvo fuera de los límites establecidos por el estudio (valor medio 10 mseg, IC90% (8-11)). Al utilizar la fórmula de corrección individual, ninguno de los valores estuvo fuera de los límites. Se desconoce el impacto clínico real de estos cambios.

#### Información adicional sobre ensayos clínicos

En ensayos clínicos, vardenafilo se administró a más de 3.750 hombres con disfunción eréctil (DE) y edades comprendidas entre 18 y 89 años, muchos de los cuales presentaban múltiples patologías concomitantes. Más de 1.630 pacientes han sido tratados con Levitra durante seis meses o más. De ellos, más de 730 han sido tratados durante un año o más. Los siguientes grupos de pacientes estuvieron representados: ancianos (22%), pacientes hipertensos (35%), diabetes mellitus (29%), cardiopatía isquémica y otras patologías cardiovasculares (7%), insuficiencia pulmonar crónica (5%), hiperlipidemia (22%), depresión (5%), prostatectomía radical (9%). Los siguientes grupos no estuvieron bien representados en los ensayos clínicos: pacientes ancianos de más de 75 años (2,4%) y pacientes con ciertas patologías cardiovasculares (ver sección 4.3). No se han realizado ensayos clínicos en pacientes con enfermedades del SNC (excepto en pacientes con lesión medular), pacientes con insuficiencia renal o hepática graves, pacientes con cirugía de pelvis (excepto prostatectomía con preservación bilateral de la inervación), pacientes con traumatismo pélvico, pacientes que han sido sometidos a radioterapia, pacientes con deseo sexual hipoactivo o pacientes con deformidad anatómica del pene.

En ensayos principales, comparativos con placebo, el tratamiento con vardenafilo produjo una mejoría de la función eréctil. En el pequeño número de pacientes que intentaron mantener relaciones sexuales hasta las cuatro o cinco horas después de la administración, la tasa de éxito en la penetración y en el mantenimiento de la erección fue siempre mayor que con placebo.

En estudios de dosis fija realizados en una amplia población de hombres con disfunción eréctil, un 68% (5 mg), un 76% (10 mg) y un 80% (20 mg) de los pacientes experimentaron penetraciones satisfactorias (SEP 2) en comparación con un 49% de los pacientes con placebo, durante un período de estudio de tres meses. La capacidad de mantener la erección (SEP 3) en esta amplia población con DE se obtuvo en un 53% (5 mg), un 63% (10 mg) y un 65% (20 mg), en comparación con un 29% en los tratados con placebo.

En los datos agrupados a partir de los ensayos de eficacia más importantes, la proporción de pacientes que experimentaron una penetración satisfactoria con vardenafilo fue la siguiente: disfunción eréctil psicógena (77-87%), disfunción eréctil mixta (69-83%), disfunción eréctil orgánica (64-75%), ancianos (52-75%), cardiopatía isquémica (70-73%), hiperlipidemia (62-73%), insuficiencia pulmonar crónica (74-78%), depresión (59-69%), y pacientes tratados conjuntamente con antihipertensivos (62-73%).

En un ensayo clínico comparativo con placebo, realizado en pacientes con diabetes mellitus, dosis de 10 mg y 20 mg de vardenafilo mejoraron significativamente la puntuación de la función eréctil, de la capacidad de obtener y mantener una erección suficientemente prolongada para desarrollar una relación sexual satisfactoria y de la rigidez del pene. Las proporciones de respuesta a la capacidad de obtener y mantener una erección fueron de un 61% y un 49% con 10 mg y de un 64% y un 54% con 20 mg de vardenafilo, en comparación con un 36% y un 23% con placebo, en pacientes que completaron un tratamiento de tres meses.

En un ensayo clínico en pacientes post-prostatectomía, dosis de 10 mg y 20 mg de vardenafilo mejoraron significativamente, en comparación con placebo, la puntuación de la función eréctil, de la capacidad de obtener y mantener una erección suficientemente prolongada para desarrollar una relación sexual satisfactoria y de la rigidez del pene. Las proporciones de respuesta a la capacidad de obtener y mantener una erección fueron de un 47% y 37% con 10 mg y de 48% y 34% con 20 mg de vardenafilo, en comparación con 22% y 10% con placebo, en pacientes que completaron un tratamiento de tres meses.

En un ensayo clínico con vardenafilo a dosis flexibles comparado con placebo en pacientes con lesión medular, vardenafilo mejoró significativamente la puntuación del dominio función eréctil, la capacidad para obtener y mantener una erección el tiempo suficiente para un acto sexual satisfactorio y la rigidez del pene. El número de pacientes que recobraron una puntuación normal para el dominio IIEF ( $\geq 26$ ) fue del 53%, en comparación con el 9% en el grupo placebo. Los índices de respuesta observados para la capacidad de obtener y mantener una erección fueron del 76% y 59% con vardenafilo, en comparación con el 41% y 22% observados con placebo, en los pacientes que completaron los tres meses de tratamiento, los cuales fueron clínica y estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ).

La seguridad y eficacia de vardenafilo se mantuvo en los estudios a largo plazo.

## **5.2 Propiedades farmacológicas**

### Absorción

Vardenafilo se absorbe rápidamente, obteniéndose en algunos hombres concentraciones plasmáticas máximas incluso a los 15 minutos después de la administración oral. Sin embargo, en el 90% de los casos, la concentración plasmática máxima se consigue entre los 30 y los 120 minutos (mediana 60 minutos) después de la administración oral en ayunas. La biodisponibilidad oral absoluta media es del 15%. Tras la administración oral de vardenafilo, el AUC y la  $C_{max}$  aumentaron de forma casi proporcional a la dosis dentro del rango de dosis recomendado (5 – 20 mg).

Al administrar vardenafilo con una comida con un alto contenido en grasas (57% de grasa), la velocidad de absorción se reduce, con un aumento de la mediana del  $t_{max}$  del orden de 1 hora y una reducción media de  $C_{max}$  del 20%. El AUC de vardenafilo no se ve afectado. Tras una comida con un 30% de grasa, la velocidad y el grado de absorción de vardenafilo ( $t_{max}$ ,  $C_{max}$  y AUC) se mantienen inalterados en comparación con la administración en ayunas.

### Distribución

El volumen medio de distribución en estado de equilibrio para vardenafilo es de 208 l, indicando una distribución tisular del fármaco. Vardenafilo y su metabolito principal circulante (M1) se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente en un 95% para vardenafilo o M1). La

unión a proteínas por parte de vardenafilo y de M1 es independiente de las concentraciones totales de ambos.

En base a las determinaciones de vardenafilo en el semen de individuos sanos 90 minutos después de la administración, no más del 0.00012% de la dosis administrada puede aparecer en el semen de los pacientes.

### Metabolismo

Vardenafilo se metaboliza predominantemente por metabolismo hepático a través del citocromo P450 isoforma (CYP) 3A4, con una cierta contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C.

En humanos, el metabolito circulante principal (M1) resulta de la desetilación de vardenafilo y está sometido a un posterior metabolismo con una semivida de eliminación plasmática de aproximadamente 4 horas. Partes del M1 se encuentran en forma de glucurónido en la circulación sistémica. El metabolito M1 muestra un perfil de selectividad de fosfodiesterasa similar al vardenafilo y una potencia *in vitro* para la fosfodiesterasa tipo 5 de aproximadamente un 28%, en comparación con vardenafilo, resultando en una contribución en la eficacia del 7%, aproximadamente.

### Eliminación

El aclaramiento total de vardenafilo es de 56 l/h, con una semivida terminal resultante de 4 - 5 horas, aproximadamente. Tras la administración oral, vardenafilo se excreta en forma de metabolito predominantemente en heces (aproximadamente el 91 - 95 % de la dosis administrada) y en menor medida en orina (aproximadamente el 2 - 6 % de la dosis administrada).

### Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

#### Pacientes de edad avanzada

El aclaramiento hepático de vardenafilo en voluntarios de edad avanzada sanos (mayores de 65 años) se vio reducido, en comparación con voluntarios sanos más jóvenes (18 - 45 años). Por término medio, los pacientes ancianos presentaron un aumento del AUC y  $C_{max}$  del 52% y 34%, respectivamente, en comparación con los voluntarios jóvenes (ver sección 4.2).

#### Insuficiencia renal

En voluntarios con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30 - 80 ml/min), la farmacocinética de vardenafilo fue similar a la registrada en un grupo control con una función renal normal. En voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) el valor medio del AUC aumentó un 21% y el valor medio de la  $C_{max}$  disminuyó en un 23%, en comparación con voluntarios sin insuficiencia renal. No se observó una correlación estadísticamente significativa entre el aclaramiento de creatinina y la exposición a vardenafilo (AUC y  $C_{max}$ ). No se ha estudiado la farmacocinética de vardenafilo en pacientes sometidos a diálisis (ver sección 4.3).

#### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y B), el aclaramiento de vardenafilo se redujo de forma proporcional al grado de insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), los valores medios de AUC y  $C_{max}$  aumentaron un 17% y 22%, respectivamente, en comparación con los individuos de control sanos. En pacientes con insuficiencia moderada (Child-Pugh B), los valores de AUC y  $C_{max}$  aumentaron un 160% y 133%, respectivamente, en comparación con los individuos de control sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de vardenafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver sección 4.3).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

crospovidona,  
estearato de magnesio,  
celulosa microcristalina,  
sílice coloidal anhidra.

#### Cubierta pelicular:

macrogol 400,  
hipromelosa,  
dióxido de titanio (E171),  
óxido de hierro amarillo (E172),  
óxido de hierro rojo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísters de PP/aluminio en envases de 2, 4, 8 y 12 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG,  
D-51368 Leverkusen,  
Alemania

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/03/248/009-012

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 6 de Marzo de 2003

Fecha de la última renovación de la autorización:

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN  
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN**

**A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN  
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Bayer HealthCare AG  
D-51368 Leverkusen  
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

**B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**TEXTO DEL ESTUCHE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Levitra 5 mg comprimidos recubiertos con película

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un comprimido contiene 5 mg de vardenafilo (como hidrocloreuro trihidrato)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

2 comprimidos recubiertos con película  
4 comprimidos recubiertos con película  
8 comprimidos recubiertos con película  
12 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG,  
D-51368 Leverkusen,  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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 DE LOTE**

Lote {número}

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Levitra 5 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLISTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Levitra 5 mg comprimidos recubiertos con película  
vardenafilo (hidrocloruro trihidrato)

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote {número}

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**TEXTO DEL ESTUCHE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Levitra 10 mg comprimidos recubiertos con película

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un comprimido contiene 10 mg de vardenafilo (como hidrocloreto trihidrato)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

2 comprimidos recubiertos con película  
4 comprimidos recubiertos con película  
8 comprimidos recubiertos con película  
12 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG,  
D-101368 Leverkusen,  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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 DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Levitra 10 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLISTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Levitra 10 mg comprimidos recubiertos con película  
vardenafilo (hidrocloruro trihidrato)

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**TEXTO DEL ESTUCHE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Levitra 20 mg comprimidos recubiertos con película  
vardenafilo (hidrocloruro trihidrato)

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un comprimido contiene 20 mg de vardenafilo (como hidrocloruro trihidrato)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

2 comprimidos recubiertos con película  
4 comprimidos recubiertos con película  
8 comprimidos recubiertos con película  
12 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG,  
D-101368 Leverkusen,  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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 DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Levitra 20 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLISTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Levitra 20 mg comprimidos recubiertos con película  
vardenafilo (hidrocloruro trihidrato)

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote {número}

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Levitra 5 mg, comprimidos recubiertos con película (vardenafilo)

#### Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es Levitra y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Levitra
3. Cómo tomar Levitra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Levitra
6. Información adicional

## 1. QUÉ ES LEVITRA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Levitra pertenece a un grupo de medicamentos utilizados para tratar la dificultad para conseguir o mantener una erección (disfunción eréctil).

#### Sobre los problemas de erección

Al menos uno de cada diez hombres tiene, en algún momento, problemas para conseguir o mantener una erección. Esto puede deberse a causas físicas o psicológicas, o a una mezcla de ambas. Independientemente de la causa, las alteraciones musculares y de los vasos sanguíneos provocan que no haya suficiente sangre en el pene para obtener y mantener la erección.

#### Cómo actúa Levitra

Levitra solo actuará cuando se encuentre sexualmente estimulado. Este medicamento reduce la acción de una sustancia natural en el organismo que evita la erección. Levitra permite obtener una erección con una duración suficiente para mantener una relación sexual satisfactoria.

## 2. ANTES DE TOMAR LEVITRA

#### No tome Levitra

- si es alérgico (hipersensible) a vardenafilo o a cualquiera de los demás componentes de Levitra. Vea los componentes en la sección 6. Los signos de reacción alérgica incluyen erupción cutánea, picores, hinchazón en la cara o en los labios y dificultad para respirar.
- si está tomando medicamentos que contienen nitratos, como el trinitrato de glicerol para la angina de pecho, o que liberan óxido nítrico, como el nitrito de amilo. Al tomar estos medicamentos conjuntamente con Levitra puede verse afectada gravemente su tensión arterial.
- si está tomando ritonavir o indinavir, medicamentos para el VIH.
- si tiene más de 75 años y está tomando ketoconazol o itraconazol, medicamentos antifúngicos.
- si tiene un problema grave de corazón o hígado
- si está sometido a diálisis renal
- si ha padecido recientemente un accidente isquémico cerebral o un ataque al corazón
- si tiene o ha tenido la tensión arterial baja, o si la tuvo en el pasado
- si tiene antecedentes familiares de enfermedades oculares degenerativas (como la *retinitis pigmentosa*)

- Si alguna vez ha sufrido pérdida de la visión debido a una lesión del nervio óptico causada por un aporte insuficiente de sangre y conocida como neuropatía óptica anterior isquémica no arterítica (NOAI-NA).

*Si cree que puede encontrarse en cualquiera de estos grupos, consulte a su médico antes de tomar Levitra.*

### **Tenga especial cuidado con Levitra**

- si padece problemas de corazón, ya que tener una relación sexual puede suponer un riesgo para usted.
- si padece latidos irregulares (arritmia cardiaca) o alguna enfermedad del corazón hereditaria que altere su electrocardiograma.
- si sufre algún problema físico que afecta a la forma de su pene. Por ejemplo, *angulación, enfermedad de Peyronie o fibrosis cavernosa.*
- si sufre una enfermedad que pueda causar erecciones que no desaparezcan (*priapismo*). Por ejemplo, *anemia falciforme, mieloma múltiple y leucemia.*
- si padece úlcera de estómago (también denominada *úlcera gástrica o péptica*)
- si padece alteraciones hemorrágicas (tales como *hemofilia*)
- si está utilizando cualquier otro tratamiento para los problemas de erección.
- si alguna vez ha sufrido una disminución o pérdida parcial de la visión de forma repentina, temporal o permanente en un ojo, no tome Levitra y consulte a su médico inmediatamente.

*Levitra sólo está indicado en hombres a partir de los 18 años*

No se debe usar en mujeres ni en personas menores de 18 años.

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

En general, Levitra no interfiere con la mayoría de medicamentos; sin embargo con algunos de ellos pueden producirse problemas, en especial con los siguientes:

- Nitratos, medicamentos para la angina de pecho o que liberan óxido nítrico, como el nitrato de amilo. La toma conjunta de estos medicamentos y Levitra puede afectar gravemente a su presión arterial. *No tome Levitra sin antes consultar a su médico.*
- Medicamentos para el tratamiento de las arritmias cardiacas, como por ejemplo, quinidina, procainamida, amiodarona o sotalol.
- Ritonavir o indinavir, medicamentos para el VIH. *No tome Levitra sin antes consultar a su médico.*
- Ketoconazol o itraconazol, medicamentos antifúngicos.
- Eritromicina, un antibiótico.
- Alfabloqueantes, un grupo de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión arterial y el aumento de tamaño de la próstata (como en la hiperplasia benigna de próstata).

### **Toma de Levitra con los alimentos y bebidas:**

- Puede tomar Levitra con o sin alimentos, pero es preferible no hacerlo después de una comida copiosa o con un alto contenido en grasas por que el efecto puede retrasarse.
- No beba zumo de pomelo cuando tome Levitra, ya que puede interferir con el efecto normal del medicamento.
- Tomar bebidas alcohólicas puede empeorar los problemas de erección.

### **Embarazo y lactancia**

Levitra no debe utilizarse en mujeres.

## Conducción y uso de máquinas

En algunas personas, Levitra puede producir mareos o afectar a la visión. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si se siente mareado o si tiene problemas de visión después de tomar Levitra.

### 3. CÓMO TOMAR LEVITRA

Siga exactamente las instrucciones de administración de Levitra indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. La dosis habitual es 10 mg.

Tome un comprimido de Levitra de 25 a 60 minutos, aproximadamente, antes de la actividad sexual. Con estimulación sexual, usted podrá obtener una erección desde los 25 minutos y hasta las cuatro o cinco horas después de la toma de Levitra.

- Trague el comprimido con un vaso de agua

No utilice Levitra más de una vez al día.

Si estima que la acción de Levitra es demasiado fuerte o débil, informe a su médico. Éste puede sugerir una dosis diferente en función del efecto que tenga en usted.

#### **Si toma más Levitra del que debiera:**

Tomar demasiados comprimidos de Levitra puede provocar la aparición de más efectos adversos y producir un dolor de espalda intenso. Si ha tomado más Levitra del que debiera, consulte a su médico.

### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Levitra puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de estos efectos adversos son leves o moderados. La posibilidad de presentar un efecto adverso se describe mediante las siguientes categorías:

#### **Efectos adversos muy frecuentes** (*afectan a más de 1 persona de cada 10*)

- Dolor de cabeza
- Enrojecimiento facial.

#### **Efectos adversos frecuentes** (*afectan entre 1 y 10 personas de cada 100*)

- Indigestión
- Sensación de malestar (*náusea*)
- Mareos
- Goteo o congestión nasal.

#### **Efectos adversos poco frecuentes** (*afectan entre 1 y 10 personas de cada 1000*)

- Sensibilidad cutánea frente a la luz solar
- Presión arterial alta o baja
- Dolor de espalda o dolor muscular
- Efectos sobre la visión
- Derrame ocular, ojos llorosos
- Erupciones cutáneas
- Somnolencia
- Alteración de las pruebas de la función hepática
- Elevación del enzima muscular creatinfosfoquinasa en sangre
- Dificultad para respirar
- Pulso acelerado o palpitaciones
- Hemorragia nasal
- Edema (hinchazón facial)

## **Efectos adversos raros** (afectan entre 1 y 10 personas de cada 10.000)

- Desmayo
- Rigidez muscular
- Glaucoma (aumento de la presión intraocular)
- Erección prolongada o dolorosa
- Reacción alérgica
- Efectos sobre el corazón (como por ejemplo, angina)
- Ansiedad
- Edema (hinchazón) dentro de la garganta
- Pérdida transitoria de la memoria (por ejemplo, amnesia global transitoria)
- Convulsiones

Algunos pacientes han experimentado disminución de la visión o de pérdida parcial de la visión de forma repentina, temporal o permanente, en uno o en ambos ojos.

También se han comunicado casos de disminución o pérdida repentina de la audición.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## **5. CONSERVACIÓN DE LEVITRA**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Levitra después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de Levitra**

- El principio activo es vardenafilo. Cada comprimido contiene 5 mg de vardenafilo (como hidrocloreto trihidrato)
- Los demás componentes son:
  - En el núcleo del comprimido: crospovidona, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra.
  - En la cubierta pelicular: macrogol 400, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Levitra 5 mg, comprimidos recubiertos con película de color naranja, llevan la cruz Bayer en una cara y el contenido (5) en la otra. Cada envase contiene 2, 4, 8 ó 12 comprimidos. Algunas presentaciones pueden no estar comercializadas.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Titular de la autorización de comercialización: Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Alemania.

Responsable de la fabricación: BayerHealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Alemania.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**België/Belgique/Belgien**

Bayer S.A/N.V  
Tél/Tel: +32-(0)2-5356311

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer S.A/N.V  
Tél: +32-(0)2-5356311

**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 6205

**Danmark**

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

**Nederland**

Bayer B.V., Bayer Schering Pharma  
Tel: +31-(0)297-280666

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-3051348

**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.  
Healthcare  
Tel: +43-(0)1-711460

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ +30 210 6187500

**Polska**

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

**España**

Química Farmacéutica Bayer S.L.  
Tel: +34-93-4956500

**Portugal**

Bayer Portugal S.A.  
Tel: +351-21-4164200

**France**

Bayer Santé  
Tél: +33-320 20 80 80

**România**

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

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 299 93 13

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-39781

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: + 357 22747747

**Sverige**

Bayer AB,  
Tel: +46-(0)31-839800

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: +371-7312687

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

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

**Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

## PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Levitra 10 mg, comprimidos recubiertos con película (vardenafilo)

#### Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es Levitra y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Levitra
3. Cómo tomar Levitra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Levitra
6. Información adicional

### 1. QUÉ ES LEVITRA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Levitra pertenece a un grupo de medicamentos utilizados para tratar la dificultad para conseguir o mantener una erección (disfunción eréctil).

#### Sobre los problemas de erección

Al menos uno de cada diez hombres tiene, en algún momento, problemas para conseguir o mantener una erección. Esto puede deberse a causas físicas o psicológicas, o a una mezcla de ambas. Independientemente de la causa, las alteraciones musculares y de los vasos sanguíneos provocan que no haya suficiente sangre en el pene para obtener y mantener la erección.

#### Cómo actúa Levitra

Levitra solo actuará cuando se encuentre sexualmente estimulado. Este medicamento reduce la acción de una sustancia natural en el organismo que evita la erección. Levitra permite obtener una erección con una duración suficiente para mantener una relación sexual satisfactoria.

### 2. Antes de tomar Levitra

#### No tome Levitra

- si es alérgico (hipersensible) a vardenafilo o a cualquiera de los demás componentes de Levitra. Vea los componentes en la sección 6. Los signos de reacción alérgica incluyen erupción cutánea, picores, hinchazón en la cara o en los labios y dificultad para respirar.
- si está tomando medicamentos que contienen nitratos, como el trinitrato de glicerol para la angina de pecho, o que liberan óxido nítrico, como el nitrito de amilo. Al tomar estos medicamentos conjuntamente con Levitra puede verse afectada gravemente su tensión arterial.
- si está tomando ritonavir o indinavir, medicamentos para el VIH.
- si tiene más de 75 años y está tomando ketoconazol o itraconazol, medicamentos antifúngicos.
- si tiene un problema grave de corazón o hígado
- si está sometido a diálisis renal
- si ha padecido recientemente un accidente isquémico cerebral o un ataque al corazón
- si tiene o ha tenido tensión arterial baja, o si la tuvo en el pasado
- si tiene antecedentes familiares de enfermedades oculares degenerativas (como la *retinitis pigmentosa*)

- Si alguna vez ha sufrido pérdida de la visión debido a una lesión del nervio óptico causada por un aporte insuficiente de sangre y conocida como neuropatía óptica anterior isquémica no arterítica (NOAI-NA).

*Si cree que puede encontrarse en cualquiera de estos grupos, consulte a su médico antes de tomar Levitra.*

### **Tenga especial cuidado con Levitra**

- si padece problemas de corazón, ya que tener una relación sexual puede suponer un riesgo para usted.
- si padece latidos irregulares (arritmia cardiaca) o alguna enfermedad del corazón hereditaria que altere su electrocardiograma.
- si sufre algún problema físico que afecta a la forma de su pene. Por ejemplo, *angulación, enfermedad de Peyronie o fibrosis cavernosa.*
- si sufre una enfermedad que pueda causar erecciones que no desaparezcan (*priapismo*). Por ejemplo, *anemia falciforme, mieloma múltiple y leucemia.*
- si padece úlcera de estómago (también denominada *úlcera gástrica o péptica*)
- si padece alteraciones hemorrágicas (tales como *hemofilia*)
- si está utilizando cualquier otro tratamiento para los problemas de erección.
- si alguna vez ha sufrido una disminución o pérdida parcial de la visión de forma repentina, temporal o permanente en un ojo, no tome Levitra y consulte a su médico inmediatamente.

*Si se encuentra en cualquiera de estos grupos, debe informar a su médico antes de tomar Levitra.*

*Levitra sólo está indicado en hombres a partir de los 18 años*

No se debe usar en mujeres ni en personas menores de 18 años.

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

En general, Levitra no interfiere con la mayoría de medicamentos; sin embargo con algunos de ellos pueden producirse problemas, en especial con los siguientes:

- Nitratos, medicamentos para la angina de pecho o que liberan óxido nítrico, como el nitrato de amilo. La toma conjunta de estos medicamentos y Levitra puede afectar gravemente a su presión arterial. *No tome Levitra sin antes consultar a su médico.*
- Medicamentos para el tratamiento de las arritmias cardiacas, como por ejemplo, quinidina, procainamida, amiodarona o sotalol.
- Ritonavir o indinavir, medicamentos para el VIH. *No tome Levitra sin antes consultar a su médico.*
- Ketoconazol o itraconazol, medicamentos antifúngicos.
- Eritromicina, un antibiótico.
- Alfabloqueantes, un grupo de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión arterial y el aumento del tamaño de la próstata (como en la hiperplasia benigna de próstata).

### **Toma de Levitra con los alimentos y bebidas:**

- Puede tomar Levitra con o sin alimentos, pero es preferible no hacerlo después de una comida copiosa o con un alto contenido en grasas por que el efecto puede retrasarse.
- No beba zumo de pomelo cuando tome Levitra, ya que puede interferir con el efecto normal del medicamento.
- Tomar bebidas alcohólicas puede empeorar los problemas de erección.

### **Embarazo y lactancia**

Levitra no debe utilizarse en mujeres.

## Conducción y uso de máquinas

En algunas personas, Levitra puede producir mareos o afectar a la visión. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si se siente mareado o si tiene problemas de visión después de tomar Levitra.

### 3. CÓMO TOMAR LEVITRA

#### **Cuál es la dosis a tomar y cómo tomarla**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Levitra indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. La dosis habitual es 10 mg.

Tome un comprimido de Levitra de 25 a 60 minutos, aproximadamente, antes de la actividad sexual. Con estimulación sexual, usted podrá obtener una erección desde los 25 minutos y hasta las cuatro o cinco horas después de la toma de Levitra.

- Trague el comprimido con un vaso de agua

No utilice Levitra más de una vez al día.

Si estima que la acción de Levitra es demasiado fuerte o débil, informe a su médico. Éste puede sugerir una dosis diferente en función del efecto que tenga en usted.

#### **Si toma más Levitra del que debiera:**

Tomar demasiados comprimidos de Levitra puede provocar la aparición de más efectos adversos y producir un dolor de espalda intenso. Si ha tomado más Levitra del que debiera, consulte a su médico.

### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Levitra puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de estos efectos adversos son leves o moderados. La posibilidad de presentar un efecto adverso se describe mediante las siguientes categorías:

#### **Efectos adversos muy frecuentes** (*afectan a más de 1 persona de cada 10*)

- Dolor de cabeza
- Enrojecimiento facial.

#### **Efectos adversos frecuentes** (*afectan entre 1 y 10 personas de cada 100*)

- Indigestión
- Sensación de malestar (*náusea*)
- Mareos
- Goteo o congestión nasal.

#### **Efectos adversos poco frecuentes** (*afectan entre 1 y 10 personas de cada 1000*)

- Sensibilidad cutánea frente a la luz solar
- Presión arterial alta o baja
- Dolor de espalda o dolor muscular
- Efectos sobre la visión
- Derrame ocular, ojos llorosos
- Erupciones cutáneas
- Somnolencia
- Alteración de las pruebas de la función hepática
- Elevación del enzima muscular creatinfosfoquinasa en sangre
- Dificultad para respirar
- Pulso acelerado o palpitaciones
- Hemorragia nasal
- Edema (hinchazón) facial

## **Efectos adversos raros** (afectan entre 1 y 10 personas de cada 10.000)

- Desmayo
- Rigidez muscular
- Glaucoma (aumento de la presión intraocular)
- Erección prolongada o dolorosa
- Reacción alérgica
- Efectos sobre el corazón (como por ejemplo, angina)
- Ansiedad
- Edema (hinchazón) dentro de la garganta
- Pérdida transitoria de la memoria (por ejemplo, amnesia global transitoria)
- Convulsiones

Algunos pacientes han experimentado disminución de la visión o de pérdida parcial de la visión de forma repentina, temporal o permanente, en uno o en ambos ojos.

También se han comunicado casos de disminución o pérdida repentina de la audición.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## **5. CONSERVACIÓN DE LEVITRA**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Levitra después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de Levitra**

- El principio activo es vardenafilo. Cada comprimido contiene 10 mg de vardenafilo (como hidrocloreto trihidrato)
- Los demás componentes son:
  - En el núcleo del comprimido: crospovidona, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra.
  - En la cubierta pelicular: macrogol 400, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Levitra 10 mg, comprimidos recubiertos con película de color naranja, llevan la cruz Bayer en una cara y el contenido (10) en la otra. Cada envase contiene 2, 4, 8 ó 12 comprimidos. Algunas presentaciones pueden no estar comercializadas.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Titular de la autorización de comercialización: Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Alemania.

Responsable de la fabricación: BayerHealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Alemania.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**België/Belgique/Belgien**

Bayer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)2-5356311

**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: +45-45-235000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-3051348

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30 210 6187500

**España**

Química Farmacéutica Bayer S.L.  
Tel: +34-93-4956500

**France**

Bayer Santé  
Tél: +33-320 20 80 80

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 299 93 13

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-39781

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: + 357 22747747

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer S.A./N.V.  
Tél: +32-(0)2-5356311

**Magyarország**

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

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 6205

**Nederland**

Bayer B.V., Bayer Schering Pharma  
Tel: +31-(0)297-280666

**Norge**

Bayer AS,  
Tlf:+47 24 11 18 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Healthcare  
Tel: +43-(0)1-711460

**Polska**

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

**Portugal**

Bayer Portugal S.A.,  
Tel: +351-21-4164200

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 4826111

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Bayer AB, Bayer Schering Pharma  
Tel: +46-(0)31-839800

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: +371-7312687

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

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

**Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Levitra 20 mg, comprimidos recubiertos con película (vardenafilo)

#### Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es Levitra y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Levitra
3. Cómo tomar Levitra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Levitra
6. Información adicional

## 1. QUÉ ES LEVITRA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Levitra pertenece a un grupo de medicamentos utilizados para tratar la dificultad para conseguir o mantener una erección (disfunción eréctil).

#### Sobre los problemas de erección

Al menos uno de cada diez hombres tiene, en algún momento, problemas para conseguir o mantener una erección. Esto puede deberse a causas físicas o psicológicas, o a una mezcla de ambas. Independientemente de la causa, las alteraciones musculares y de los vasos sanguíneos provocan que no haya suficiente sangre en el pene para obtener y mantener la erección.

#### Cómo actúa Levitra

Levitra solo actuará cuando se encuentre sexualmente estimulado. Este medicamento reduce la acción de una sustancia natural en el organismo que evita la erección. Levitra permite obtener una erección con una duración suficiente para mantener una relación sexual satisfactoria.

## 2. ANTES DE TOMAR LEVITRA

#### No tome Levitra

- si es alérgico (hipersensible) a vardenafilo o a cualquiera de los demás componentes de Levitra. Vea los componentes en la sección 6. Los signos de reacción alérgica incluyen erupción cutánea, picores, hinchazón en la cara o en los labios y dificultad para respirar.
- si está tomando medicamentos que contienen nitratos, como el trinitrato de glicerol para la angina de pecho, o que liberan óxido nítrico, como el nitrito de amilo. Al tomar estos medicamentos conjuntamente con Levitra puede verse afectada gravemente su tensión arterial.
- si está tomando ritonavir o indinavir, medicamentos para el VIH.
- si tiene más de 75 años y está tomando ketoconazol o itraconazol, medicamentos antifúngicos.
- si tiene un problema grave de corazón o hígado
- si está sometido a diálisis renal
- si ha padecido recientemente un accidente isquémico cerebral o un ataque al corazón
- si tiene o ha tenido la tensión arterial baja, o si la tuvo en el pasado
- si tiene antecedentes familiares de enfermedades oculares degenerativas (como la *retinitis pigmentosa*)

- Si alguna vez ha sufrido pérdida de la visión debido a una lesión del nervio óptico causada por un aporte insuficiente de sangre y conocida como neuropatía óptica anterior isquémica no arterítica (NOAI-NA).

*Si cree que puede encontrarse en cualquiera de estos grupos, consulte a su médico antes de tomar Levitra.*

### **Tenga especial cuidado con Levitra**

- si padece problemas de corazón, ya que tener una relación sexual puede suponer un riesgo para usted
- si padece latidos irregulares (arritmia cardiaca) o alguna enfermedad del corazón hereditaria que altere su electrocardiograma.
- si sufre algún problema físico que afecta a la forma de su pene. Por ejemplo, *angulación, enfermedad de Peyronie o fibrosis cavernosa.*
- si sufre una enfermedad que pueda causar erecciones que no desaparezcan (*priapismo*). Por ejemplo, *anemia falciforme, mieloma múltiple y leucemia.*
- si padece úlcera de estómago (también denominada úlcera *gástrica o péptica*)
- si padece alteraciones hemorrágicas (tales como *hemofilia*)
- si está utilizando cualquier otro tratamiento para los problemas de erección.
- si alguna vez ha sufrido una disminución o pérdida parcial de la visión de forma repentina, temporal o permanente en un ojo, no tome Levitra y consulte a su médico inmediatamente.

*Levitra sólo está indicado en hombres a partir de los 18 años*

No se debe usar en mujeres ni en personas menores de 18 años.

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

En general, Levitra no interfiere con la mayoría de medicamentos; sin embargo con algunos de ellos pueden producirse problemas, en especial con los siguientes:

- Nitratos, medicamentos para la angina de pecho o que liberan óxido nítrico, como el nitrato de amilo. La toma conjunta de estos medicamentos y Levitra puede afectar gravemente a su presión arterial. *No tome Levitra sin antes consultar a su médico.*
- Medicamentos para el tratamiento de las arritmias cardiacas, tales como quinidina, procainamida, amiodarona o sotalol.
- Ritonavir o indinavir, medicamentos para el VIH. *No tome Levitra sin antes consultar a su médico.*
- Ketoconazol o itraconazol, medicamentos antifúngicos.
- Eritromicina, un antibiótico.
- Alfabloqueantes, un grupo de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión arterial y el aumento de tamaño de la próstata (como en la hiperplasia benigna de próstata).

### **Toma de Levitra con los alimentos y bebidas:**

- Puede tomar Levitra con o sin alimentos, pero es preferible no hacerlo después de una comida copiosa o con un alto contenido en grasas por que el efecto puede retrasarse.
- No beba zumo de pomelo cuando tome Levitra, ya que puede interferir con el efecto normal del medicamento.
- Tomar bebidas alcohólicas puede empeorar los problemas de erección.

### **Embarazo y lactancia**

Levitra no debe utilizarse en mujeres.

## Conducción y uso de máquinas

En algunas personas, Levitra puede producir mareos o afectar a la visión. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si se siente mareado o si tiene problemas de visión después de tomar Levitra.

### 3. CÓMO TOMAR LEVITRA

Siga exactamente las instrucciones de administración de Levitra indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. La dosis habitual es 10 mg.

Tome un comprimido de Levitra de 25 a 60 minutos, aproximadamente, antes de la actividad sexual. Con estimulación sexual, usted podrá obtener una erección desde los 25 minutos y hasta las cuatro o cinco horas después de la toma de Levitra.

- Trague el comprimido con un vaso de agua
- No utilice Levitra más de una vez al día.

Si estima que la acción de Levitra es demasiado fuerte o débil, informe a su médico. Este podría sugerir una dosis diferente en función del efecto que tenga en usted

#### **Si toma más Levitra del que debiera:**

Tomar demasiados comprimidos de Levitra puede provocar la aparición de más efectos adversos y producir un dolor de espalda intenso. Si ha tomado más Levitra del que debiera, consulte a su médico.

### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Levitra puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de estos efectos adversos son leves o moderados. La posibilidad de presentar un efecto adverso se describe mediante las siguientes categorías:

#### **Efectos adversos muy frecuentes** (*afectan a más de 1 persona de cada 10*)

- Dolor de cabeza
- Enrojecimiento facial.

#### **Efectos adversos frecuentes** (*afectan entre 1 y 10 personas de cada 100*)

- Indigestión
- Sensación de malestar (*náusea*)
- Mareos
- Goteo o congestión nasal.

#### **Efectos adversos poco frecuentes** (*afectan entre 1 y 10 personas de cada 1000*)

- Sensibilidad cutánea frente a la luz solar
- Presión arterial alta o baja
- Dolor de espalda o dolor muscular
- Efectos sobre la visión
- Derrame ocular, ojos llorosos
- Erupciones cutáneas
- Somnolencia
- Alteración de las pruebas de la función hepática
- Elevación del enzima muscular creatinfosfoquinasa en sangre
- Dificultad para respirar
- Pulso acelerado o palpitaciones
- Hemorragia nasal
- Edema (hinchazón facial)

### **Efectos adversos raros** (afectan entre 1 y 10 personas de cada 10.000)

- Desmayo
- Rigidez muscular
- Glaucoma (aumento de la presión intraocular)
- Erección prolongada o dolorosa
- Reacción alérgica
- Efectos sobre el corazón (como por ejemplo, angina)
- Ansiedad
- Edema (hinchazón) dentro de la garganta
- Pérdida transitoria de la memoria (por ejemplo, amnesia global transitoria)
- Convulsiones

Algunos pacientes han experimentado disminución de la visión o de pérdida parcial de la visión de forma repentina, temporal o permanente, en uno o en ambos ojos.

También se han comunicado casos de disminución o pérdida repentina de la audición.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## **5. CONSERVACIÓN DE LEVITRA**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Levitra después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de Levitra**

- El principio activo es vardenafilo. Cada comprimido contiene 20 mg de vardenafilo (como hidrocloreto trihidrato)
- Los demás componentes son:
  - En el núcleo del comprimido: crospovidona, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra.
  - En la cubierta pelicular: macrogol 400, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Levitra 20 mg, comprimidos recubiertos con película de color naranja, llevan la cruz Bayer en una cara y el contenido (20) en la otra. Cada envase contiene 2, 4, 8 ó 12 comprimidos. Algunas presentaciones pueden no estar comercializadas.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Titular de la autorización de comercialización: Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Alemania.

Responsable de la fabricación: BayerHealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Alemania.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**België/Belgique/Belgien**

Bayer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)2-5356311

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer S.A./N.V.  
Tél: +32-(0)2-5356311

**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 6205

**Danmark**

Bayer A/S,  
Tlf: +45-45-235000

**Nederland**

Bayer B.V., Bayer Schering Pharma  
Tel: +31-(0)297-280666

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-3051348

**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.  
Healthcare  
Tel: +43-(0)1-711460

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30 210 6187500

**Polska**

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

**España**

Química Farmacéutica Bayer S.L.  
Tel: +34-93-4956500

**Portugal**

Bayer Portugal S.A.  
Tel: +351-21-4164200

**France**

Bayer Santé  
Tél: +33-(0)1-49065864

**România**

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

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 299 93 13

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 4826111

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-39781

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: + 357 22747747

**Sverige**

Bayer AB,  
Tel: +46-(0)31-839800

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: +371-7312687

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

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

**Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>