

APROVADO EM

03-12-2018

INFARMED

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Vardenafil Farmoz, 5 mg, comprimidos revestidos por película  
Vardenafil Farmoz, 10 mg, comprimidos revestidos por película  
Vardenafil Farmoz, 20 mg, comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de vardenafil (sob a forma de cloridrato).

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de vardenafil (sob a forma de cloridrato).

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de vardenafil (sob a forma de cloridrato).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película de 20 mg contém 0,084 mg de Laca de Alumínio Amarelo Sunset FCF (E110).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Vardenafil Farmoz 5 mg comprimidos revestidos por película  
Comprimidos revestidos por película de cor laranja-acastanhado, redondos e biconvexos.

Vardenafil Farmoz 10 mg comprimidos revestidos por película  
Comprimidos revestidos por película de cor laranja claro, redondos e biconvexos.

Vardenafil Farmoz 20 mg comprimidos revestidos por película  
Comprimidos revestidos por película de cor laranja, redondos e biconvexos.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

APROVADO EM

03-12-2018

INFARMED

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da disfunção erétil em homens adultos. Disfunção erétil é a incapacidade para obter ou manter uma ereção do pénis suficiente para um desempenho sexual satisfatório. Para que Vardenafil Farmoz seja eficaz é necessário que haja estimulação sexual.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

##### Utilização em homens adultos

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

##### Populações especiais

##### População idosa ( $\geq 65$ anos de idade)

Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosos. No entanto, um aumento para um máximo de 20 mg de dose deverá ser atentamente considerado, dependendo da tolerabilidade individual (ver secções 4.4 e 4.8).

##### Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado (Child-Pugh A-B) deve ser considerada uma dose inicial de 5 mg. Com base na tolerabilidade e na eficácia a dose pode posteriormente ser aumentada. A dose máxima recomendada em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) é de 10 mg (ver secções 4.3 e 5.2).

##### Compromisso renal

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

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

##### População pediátrica

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

Utilização em doentes a usar outros medicamentos

Utilização concomitante de inibidores do CYP3A4

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

Modo de administração

Por via oral.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A coadministração de vardenafil com nitratos ou dadores de óxido nítrico (tais como o nítrito de amilo) em qualquer forma é contraindicada (ver secções 4.5 e 5.1).

Vardenafil Farmoz está contraindicado em doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NAION), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia a um inibidor da fosfodiesterase 5 (PDE5) (ver secção 4.4).

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

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

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

A utilização concomitante de vardenafil com os inibidores potentes do CYP3A4 cetozonazol e itraconazol (forma oral) está contraindicada em homens com mais de 75 anos de idade.

A utilização concomitante de vardenafil com inibidores da protease do VIH tais como o ritonavir e indinavir está contraindicada, pois são inibidores muito potentes do CYP3A4

(ver secção 4.5).

A administração concomitante de inibidores da PDE5, incluindo vardenafil, com estimuladores da guanilato ciclase como, por exemplo, o riociguat, está contraindicada, devido à possibilidade de originar hipotensão sintomática (ver secção 4.5).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Antes de iniciar qualquer tratamento para a disfunção erétil o médico deve considerar a situação cardiovascular dos seus doentes, uma vez que existe um grau de risco cardíaco associado à atividade sexual (ver secção 4.3). Vardenafil possui propriedades vasodilatadoras de onde resultam diminuições ligeiras e transitórias da pressão sanguínea (ver secção 5.1). Doentes com obstrução do fluxo ventricular esquerdo, por ex.: estenose aórtica e estenose subaórtica hipertrófica idiopática, podem ser sensíveis à ação de vasodilatadores, incluindo os inibidores da fosfodiesterase Tipo 5.

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

A segurança e eficácia de associações de Vardenafil Farmoz comprimidos revestidos por película com outras formas farmacêuticas de vardenafil, ou com outros tratamentos para a disfunção erétil, não foram estudadas. Por este motivo, a utilização deste tipo de associações não é recomendada.

A tolerabilidade à dose máxima de 20 mg pode ser menor em doentes idosos ( $\geq 65$  anos de idade) (ver secções 4.2 e 4.8).

#### Utilização concomitante de bloqueadores-alfa

A utilização concomitante de bloqueadores-alfa e de vardenafil pode, em alguns doentes, resultar em hipotensão sintomática, pois ambos são vasodilatadores. O tratamento concomitante com vardenafil só deve ser iniciado caso o doente esteja estabilizado com o tratamento com o bloqueador-alfa. Naqueles doentes que estão estabilizados com terapêutica com bloqueadores-alfa, vardenafil deve ser iniciado com a dose inicial recomendada mais baixa de 5 mg comprimidos revestidos por película. Vardenafil pode ser administrado em qualquer altura com tansulosina ou com alfuzosina. Deve-se

considerar fazer um intervalo entre tomas quando vardenafil é prescrito concomitantemente com outros bloqueadores-alfa (ver secção 4.5). Em doentes já a tomar uma dose de vardenafil otimizada, o tratamento com bloqueadores-alfa deve ser iniciado com a dose mais baixa. O aumento gradual da dose do bloqueador- alfa pode estar associado a uma diminuição acrescida da pressão arterial em doentes que estão a tomar vardenafil.

#### Utilização concomitante de inibidores do CYP3A4

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

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

A ingestão simultânea de toranja ou de sumo de toranja é esperada que aumente as concentrações plasmáticas de vardenafil. Esta associação deve ser evitada (ver secção 4.5).

#### Efeito no intervalo QTc

Foi demonstrado que doses orais individuais de 10 mg e 80 mg de vardenafil provocam um prolongamento do intervalo QTc num valor médio de 8 mseg. e 10 mseg., respetivamente. E doses individuais de 10 mg de vardenafil coadministrado concomitantemente com 400 mg de gatifloxacina, uma substância ativa com efeito QT comparável, demonstraram um efeito QTc aditivo de 4 mseg. quando comparado com qualquer das substâncias ativas sozinhas. O impacto clínico destas alterações QT é desconhecido (ver secção 5.1).

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

#### Efeito na visão

Têm sido notificadas anomalias visuais e casos de neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NAION) relacionados com a toma de vardenafil e de outros inibidores da

APROVADO EM

03-12-2018

INFARMED

PDE5. O doente deve ser avisado que, em caso de anomalia visual súbita, deve parar de tomar Vardenafil Farmoz e consultar imediatamente o médico (ver secção 4.3).

#### Efeito na hemostase

Estudos efetuados *in vitro*, com plaquetas humanas, indicam que vardenafil não possui por si só efeitos antiagregantes, embora em concentrações elevadas (superterapêuticas) potencie o efeito antiagregante do dador de óxido nítrico, nitroprussiato de sódio. Nos humanos, vardenafil não exerce efeito sobre o tempo de hemorragia, tanto sozinho como em associação com ácido acetilsalicílico (ver secção 4.5). Não existe informação disponível sobre a segurança de administração de vardenafil em doentes com alterações da hemostase ou úlcera péptica ativa. Por este motivo vardenafil apenas deve ser administrado a estes doentes após uma cautelosa avaliação risco-benefício.

#### Excipientes

Vardenafil Farmoz comprimidos revestidos por película contém Laca de Alumínio Amarelo Sunset FCF (E110), que pode causar reações alérgicas.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

##### Efeitos de outros medicamentos sobre vardenafil

###### Estudos *in vitro*

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

###### Estudos *in vivo*

A administração concomitante do inibidor das proteases do VIH indinavir (800 mg três vezes ao dia), um potente inibidor do CYP3A4, com vardenafil (10 mg comprimido revestido por película) resultou num aumento de 16 vezes da AUC de vardenafil e de 7 vezes da C<sub>max</sub> de vardenafil. Ao fim de 24 horas, os níveis plasmáticos de vardenafil tinham diminuído para aproximadamente 4% dos níveis plasmáticos máximos de vardenafil (C<sub>max</sub>).

A administração concomitante de vardenafil 5 mg com ritonavir (600 mg duas vezes ao dia) resultou num aumento de 13 vezes da C<sub>max</sub> do vardenafil e num aumento de 49 vezes na AUC<sub>0-24</sub> do vardenafil. A interação é uma consequência do bloqueio do metabolismo hepático do vardenafil pelo ritonavir, um inibidor do CYP3A4 muito potente, que também inibe o CYP2C9. O ritonavir prolongou significativamente a semivida do vardenafil para 25,7 horas (ver secção 4.3).

A administração concomitante de cetoconazol (200 mg), um potente inibidor do

CYP3A4, com vardenafil (5 mg) resultou num aumento de 10 vezes da AUC do vardenafil e de 4 vezes da Cmax do vardenafil (ver secção 4.4).

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

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

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

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

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

Efeitos do vardenafil sobre outros medicamentos

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

#### Estudos in vivo

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

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

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

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

- Quando se administrou vardenafil (comprimidos revestidos por película) em doses de 5, 10 ou 20 mg, num quadro de terapêutica estabilizada com tansulosina, não se verificou uma redução sintomática da pressão sanguínea, ainda que 3/21 dos indivíduos tratados com tansulosina tenham exibido uma pressão sanguínea sistólica transitória inferior a 85 mmHg.
- Quando se administrou 5 mg de vardenafil (comprimidos revestidos por película) simultaneamente com 5 ou 10 mg de terazosina, um dos 21 doentes teve hipotensão postural sintomática. Não se verificou hipotensão quando a administração de 5 mg de vardenafil e terazosina foi separada por 6 horas.
- Quando se administrou vardenafil (comprimidos revestidos por película) em doses de 5 ou 10 mg com antecedentes de uma terapêutica estável com alfuzosina, em comparação com o placebo, não se observou uma redução sintomática da pressão sanguínea.



APROVADO EM

03-12-2018

INFARMED

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

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

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

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

#### Riociguat

Estudos pré-clínicos mostraram um efeito hipotensor sistémico aditivo com a administração concomitante de inibidores da PDE5 e riociguat. Em estudos clínicos, riociguat demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos inibidores da PDE5. Não houve evidência de um efeito clínico favorável com a administração concomitante na população estudada. A administração concomitante de riociguat e inibidores da PDE5, incluindo vardenafil, está contraindicada (ver secção 4.3).

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Vardenafil Farmoz não está indicado para utilização pela mulher. Não existem estudos com vardenafil em mulheres grávidas. Não existem dados de fertilidade disponíveis.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas notificadas com vardenafil, em ensaios clínicos, foram geralmente de natureza ligeira a moderada e transitórias. A reação adversa medicamentosa notificada mais frequentemente, ocorrendo em  $\geq 10\%$  dos doentes, consiste em cefaleias.

As reações adversas são listadas de acordo com a convenção de frequências MedDRA: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Foram notificadas as seguintes reações adversas:

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )	Frequentes ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações				Conjuntivite	
Doenças do sistema imunitário			Edema alérgico e angioedema	Reação alérgica	
Perturbações do foro psiquiátrico			Alterações do sono	Ansiedade	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Tonturas	Sonolência Parestesia e disestesia	Síncope, Convulsões, Amnésia	

APROVADO EM

03-12-2018

INFARMED

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )	Frequentes ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Afeções oculares			Perturbação visual, Hiperemia ocular, Distorções visuais das cores, dor ocular e desconforto ocular, fotofobia	Aumento da pressão intraocular, Aumento do lacrimejo	Neuropatia ótica isquêmica anterior não arterítica, Anomalias visuais
Afeções do ouvido e do labirinto			Zumbidos, vertigens		Surdez súbita
Cardiopatias			Palpitações, Taquicardia	Enfarte do miocárdio, Taquiarritmias ventriculares, Angina pectoris	
Vasculopatias		Rubor		Hipertensão Hipotensão	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Congestão nasal	Dispneia, Congestão sinusal	Epistaxe	
Doenças gastrointestinais		Dispepsia	Doença do refluxo gastro-esofágico, gastrite, dor gastrointestinal e abdominal, diarreia, vômitos, náuseas, boca seca		
Afeções hepatobiliares			Aumento das transaminases	Aumento da gamaglutamilt ransferase	

APROVADO EM

03-12-2018

INFARMED

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )	Frequentes ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Eritema, erupções cutâneas	Reação de fotossensibilização	
Afeções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Dor lombar, aumento da creatina fosfoquinase, mialgia, tónus muscular aumentado e câibras		
Doenças renais e urinárias					Hematúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Aumento da ereção	Priapismo	Hemorragia peniana, hematospermia
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Indisposição	Dor torácica	

Foram notificadas hemorragia peniana, hematospermia e hematúria em ensaios clínicos e em dados espontâneos após comercialização com a utilização de todos os inibidores de PDE5, incluindo vardenafil.

Na dose de 20 mg de vardenafil comprimidos revestidos por película, os doentes idosos ( $\geq 65$  anos de idade) tiveram maiores frequências de dores de cabeça (16,2% versus 11,8%) e de tonturas (3,7% versus 0,7%) do que doentes mais novos ( $< 65$  anos de idade). De uma forma geral, a incidência de reações adversas (especialmente “tonturas”) mostrou ser ligeiramente mais elevada em doentes com história de hipertensão.

Notificações pós-comercialização com outro medicamento desta classe

Vasculopatias

Com outro medicamento desta classe foram notificadas reações cardiovasculares graves em associação temporal, na fase pós-comercialização, incluindo hemorragia cérebro-

APROVADO EM

03-12-2018

INFARMED

vascular, morte súbita cardíaca, acidente isquémico transitório, angina instável e arritmia ventricular.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco o medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Em estudos de dose única, voluntários toleraram doses até 80 mg (inclusive) por dia de vardenafil (comprimidos revestidos por película), sem manifestarem reações adversas graves.

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

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 7.4.3. - Aparelho geniturinário; Outros medicamentos usados em disfunções geniturinárias; Medicamentos usados na disfunção erétil. Código ATC: G04BE09.

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

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

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

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

Num estudo de pletismografia do pénis (RigiScan), 20 mg de vardenafil produziram, em alguns homens, ereções consideradas suficientes para penetração (60% de rigidez por RigiScan) após um período tão breve como 15 minutos após a administração. A resposta global destes indivíduos ao vardenafil tornou-se estatisticamente significativa em comparação com o placebo 25 minutos após a administração.

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

APROVADO EM

03-12-2018

INFARMED

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

Num estudo pós-comercialização separado de 44 voluntários saudáveis, doses individuais de 10 mg de vardenafil ou de 50 mg de sildenafil foram coadministradas concomitantemente com 400 mg de gatifloxacina, um fármaco com efeito QT comparável. Tanto o vardenafil como o sildenafil mostraram um aumento do efeito QTc Fridericia de 4 mseg. (vardeafil) e de 5 mseg. (sildenafil) quando comparados com qualquer um dos fármacos isoladamente. Desconhece-se atualmente o impacto clínico destas alterações QT.

#### Outras informações relativas aos ensaios clínicos

Nos ensaios clínicos, vardenafil foi administrado a mais de 17.000 homens com disfunção erétil (DE) com idades entre os 18 - 89 anos, muitos dos quais apresentavam várias comorbilidades. Mais de 2.500 doentes foram tratados com vardenafil por seis ou mais meses. Destes, 900 doentes foram tratados durante um período igual ou superior a um ano.

Estiveram representados os seguintes grupos de doentes: idosos (22%), doentes com hipertensão (35%), diabetes mellitus (29%), doença isquémica cardíaca e outras doenças cardiovasculares (7%), doença pulmonar crónica (5%), hiperlipidemia (22%), depressão (5%), prostatectomia radical (9%). Os grupos seguintes não estiveram bem representados nos ensaios clínicos: idosos (> 75 anos, 2,4%), e doentes com certas condições cardiovasculares (ver secção 4.3). Não foram realizados ensaios clínicos em doentes com doenças do SNC (exceto lesões da espinal medula), doentes com compromisso hepático ou renal grave, cirurgia pélvica (exceto prostatectomia conservadora dos nervos) ou trauma ou radioterapia e desejo sexual hipoativo ou deformações anatómicas do pénis.

APROVADO EM

03-12-2018

INFARMED

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

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

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

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

Num ensaio clínico em doentes pós-prostatectomizados, doses de 10 e 20 mg de vardenafil melhoraram significativamente, comparativamente ao placebo, os resultados do índice da função erétil, a capacidade de obter e manter uma ereção suficientemente prolongada para uma relação sexual bem sucedida e a rigidez do pénis. Nos doentes que completaram três meses de tratamento as taxas de resposta relativamente à capacidade de obter e manter uma ereção foram de 47% e 37% com 10 mg e de 48% e 34% com 20 mg de vardenafil em comparação com os 22% e 10% obtidos com o placebo.

Num ensaio clínico de dose flexível em doentes com Lesões da Espinal Medula, vardenafil melhorou significativamente os resultados do índice da função erétil, a capacidade de obter e manter uma ereção durante o tempo suficiente para uma relação sexual bem sucedida e a rigidez peniana em comparação com o placebo. O número de doentes que regressou a um valor normal do IIEF ( $\geq 26$ ) foi de 53% com vardenafil em comparação com 9% com placebo. As taxas de resposta para a capacidade de obter e manter uma ereção foram de 76% e 59% com vardenafil em comparação com 41% e 22%



com placebo para os doentes que completaram três meses de tratamento e que foram clínica e estatisticamente significativos ( $p < 0,001$ ).

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

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação de resultados de estudos em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da disfunção erétil. Ver secção 4.2 para informação sobre a utilização pediátrica.

#### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os estudos de bioequivalência demonstraram que vardenafil 10 mg comprimido orodispersível não é bioequivalente a vardenafil 10 mg comprimidos revestidos por película; assim, a formulação orodispersível não deve ser utilizada como um equivalente de vardenafil 10 mg comprimidos revestidos por película.

#### Absorção

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

Quando os comprimidos revestidos por película de vardenafil são administrados com uma refeição rica em gorduras (contendo 57% de gorduras), a velocidade de absorção é reduzida, com um aumento de 1 hora na mediana do t<sub>max</sub> e uma redução média de 20% da C<sub>max</sub>. A AUC do vardenafil não é afetada. Após uma refeição contendo 30% de gordura, a velocidade e o grau de absorção do vardenafil (t<sub>max</sub>, C<sub>max</sub> e AUC) permanecem inalterados em comparação com a administração em jejum.

#### Distribuição

O valor médio do volume de distribuição no estado estacionário do vardenafil é de 208 L, indicativo de distribuição aos tecidos.

O vardenafil e o seu principal metabolito circulante (M1) apresentam um elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 95% para o vardenafil ou para o M1). Tanto para o vardenafil como para o M1, a ligação às proteínas é independente da

concentração total do fármaco. Com base em medições de vardenafil no sémén de indivíduos saudáveis 90 minutos após a administração, não mais que 0,00012% da dose administrada pode aparecer no sémén dos doentes.

#### Biotransformação

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

Nos humanos, o principal metabolito circulante (M1) resulta da desetilização do vardenafil o qual é sujeito a uma posterior metabolização com uma semivida de eliminação plasmática de aproximadamente 4 horas. Partes do M1 encontram-se na forma de glucoronido na circulação sistémica. Em comparação com o vardenafil o metabolito M1 apresenta um perfil de seletividade semelhante relativamente à fosfodiesterase e uma potência in vitro para a fosfodiesterase tipo 5 de aproximadamente 28%, resultando numa contribuição de cerca de 7% para eficácia.

#### Eliminação

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

#### Farmacocinética em grupos especiais de doentes

##### Idosos

A taxa de depuração hepática do vardenafil em voluntários saudáveis idosos (65 anos ou mais) foi reduzida em comparação com voluntários saudáveis jovens (18 - 45 anos). Em média, os idosos do sexo masculino a tomar vardenafil comprimidos revestidos por película, apresentaram uma AUC 52% mais elevada e uma C<sub>max</sub> 34% mais elevada relativamente a indivíduos mais jovens do mesmo sexo (ver secção 4.2).

##### Compromisso renal

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

APROVADO EM

03-12-2018

INFARMED

### Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (Child-Pugh A e B), a taxa de depuração do vardenafil foi reduzida em proporção ao grau de compromisso hepático.

Em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A), a AUC e a Cmax médias foram aumentadas em 17% e 22% respetivamente, em comparação com o grupo controlo de indivíduos saudáveis. Em doentes com compromisso moderado (Child-Pugh B), a AUC e a Cmax médias foram aumentadas em 160% e 133% respetivamente, em comparação com o grupo controlo de indivíduos saudáveis (ver secção 4.2). A farmacocinética do vardenafil não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) (ver secção 4.3).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina

Crospovidona Tipo B

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

#### Revestimento do comprimido:

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Macrogol

Óxido de ferro vermelho (E172)

#### Revestimento do comprimido:

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Macrogol

Óxido de ferro vermelho (E172)

APROVADO EM

03-12-2018

INFARMED

Revestimento do comprimido:

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Macrogol

Laca de alumínio amarelo sunset FCF (E110)

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

3 anos.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens contendo 2, 4, 8 ou 12 comprimidos em blisters de Alu/PVC/PVDC.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.

Rua da Tapada Grande, nº 2, Abrunheira

2710-089 Sintra

Portugal

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

APROVADO EM
03-12-2018
INFARMED

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

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO