

HELLEVA

carbonato de lodenafila 80 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NOME COMERCIAL

Helleva®.

DENOMINAÇÃO GENÉRICA DO PRINCÍPIO ATIVO

carbonato de lodenafila.

FORMA FARMACÊUTICA:

Comprimidos simples.

APRESENTAÇÕES:

Embalagens contendo 2 e 4 comprimidos.

Embalagens fracionáveis contendo 20 comprimidos.

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido de Helleva® contém:

carbonato de lodenafila.....80 mg

excipiente qsp..... 1 comprimido

(Excipientes: fosfato de cálcio dibásico diidratado, povidona, lactose, dióxido de silício coloidal, croscarmelose sódica, celulose microcristalina e estearato de magnésio vegetal).

II) INFORMAÇÃO AO PACIENTE:

AÇÃO DO MEDICAMENTO

Helleva® facilita a ereção do pênis porque auxilia o relaxamento dos corpos cavernosos. Este relaxamento facilita a obtenção e/ou manutenção da ereção.

INDICAÇÕES

Helleva® é indicado para homens com dificuldade para obter ou manter ereções adequadas ao bom desempenho sexual.

Helleva® não aumenta o desejo sexual nem provoca ereções, apenas facilita o aparecimento da ereção após o estímulo sexual.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Não tome Helleva® com nenhum medicamento para tratamento de angina ou infarto do miocárdio que contenha nitratos, como por exemplo: mononitrato de isossorbida; dinitrato de isossorbida; nitroglicerina; propatilnitrato. O uso de Helleva® com estes medicamentos é absolutamente contra-indicado.

Helleva® não deve ser usado por pacientes portadores de retinite pigmentosa. Helleva® não deve ser tomado por pacientes que já apresentaram problemas com este ou outros medicamentos para disfunção erétil. Se você já teve problemas com esses medicamentos procure orientação médica.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento com Helleva® .

“Este medicamento é contra-indicado para uso em mulheres ou crianças (<18 anos)”.

“Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis”.

“Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde”.

MODO DE USO

Helleva® deve ser usado por boca, com intervalo mínimo de 24 horas entre as tomadas, e sempre com recomendação médica.

Helleva® pode ser tomado em jejum ou com alimento.

“Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento”.

“Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico”.

O prazo de validade de Helleva® é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

“Não utilize o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento”.

Este medicamento é um comprimido sulcado, o que possibilita que seja partido no local do sulco, permitindo assim a administração de metade da dose, caso haja indicação médica.

REAÇÕES ADVERSAS

Helleva® pode apresentar reações indesejáveis como dor de cabeça, vermelhidão no rosto (rubor) e sintomas de rinite (congestão nasal). Outras reações menos frequentes que também podem aparecer são: tontura, dispepsia, distúrbios visuais e dor lombar.

Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis. Helleva® é geralmente bem tolerado. As reações indesejáveis geralmente são leves e desaparecem espontaneamente.

"ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO”.

SUPERDOSE

Pessoas voluntárias que utilizaram doses únicas de até 160 mg, apresentaram reações indesejáveis semelhantes às documentadas para a dose de 80 mg.

Em casos de superdose, medidas gerais de suporte devem ser adotadas conforme a necessidade.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15 e 30° C. Proteger da luz e da umidade.

“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”.

“NÃO HÁ RECOMENDAÇÕES ESPECIAIS QUANTO À HABILIDADE DE DIRIGIR OU DE OPERAR MÁQUINAS”.

“NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO; PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE”.

III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Características Químicas

O carbonato de lodenafila é uma pró-droga apresentada como um dímero que é cindido no organismo e libera seu metabólito ativo, a lodenafila, um inibidor seletivo de fosfodiesterase 5 (PDE5).

Propriedades Farmacodinâmicas e Mecanismo de Ação

Para que haja uma ereção, três eventos vasculares devem ocorrer: aumento do fluxo arterial para o pênis; relaxamento do tecido cavernoso com enchimento dos espaços sinusoidais e restrição à drenagem venosa (veno-oclusão). Todos esses fenômenos decorrem do relaxamento da musculatura lisa das artérias e do tecido cavernoso. O óxido nítrico (NO) é o principal promotor do relaxamento da musculatura lisa peniana. Este é liberado pelas terminações nervosas autonômicas e pelo endotélio vascular e sinusoidal, quando estimulados pela acetilcolina. O NO penetra nas células musculares lisas do tecido cavernoso e ativa a guanilato ciclase (GC) que encontra-se dissolvida em seu citoplasma. A GC ativada promove a transformação de guanosina trifosfato (GTP) em guanosina monofosfato cíclica (GMPc). A GMPc ativa a proteína quinase G (PKG) que participa, direta ou indiretamente de diversos processos promotores do relaxamento muscular liso. A concentração intracelular de GMPc é o principal determinante do estado de ereção ou flacidez peniana. Quanto maior a concentração de GMPc maior é o relaxamento da musculatura lisa e maior a probabilidade de ocorrer uma ereção. A concentração de GMPc é controlada por enzimas denominadas fosfodiesterases (PDEs) que hidrolisam e inativam essa molécula. Onze isoformas de PDEs já foram descritas. Estas diferem quanto à localização, afinidade e especificidade pelo substrato. A PDE-5 é a principal

isoforma responsável pela degradação de GMPc no corpo cavernoso humano. Quando o estímulo sexual promove a liberação local de óxido nítrico, a inibição da PDE-5 causada pelo carbonato de lodenafila, aumenta os níveis de GMPc no corpo cavernoso, resultando no relaxamento da musculatura lisa, aumento do influxo de sangue para o pênis e facilitação da ereção.

Helleva® é um inibidor seletivo da PDE-5. A EC50 do carbonato de lodenafila para relaxamento dos corpos cavernosos, pré-contraídos com fenilefrina, é de 5,703 µM. O seu metabólito ativo, a lodenafila, tem EC50 de 0,149 µM. A EC50 é a concentração molar capaz de relaxar uma preparação a 50% do valor máximo de contração previamente atingido.

Propriedades Farmacocinéticas

O carbonato de lodenafila apresenta propriedades farmacocinéticas lineares nas doses de 40 mg, 80 mg e 160 mg, indicando comportamento dependente de dose. Após a administração oral de dose única de 80 mg de carbonato de lodenafila em jejum, seu metabólito ativo, a lodenafila, apresenta os seguintes indicadores farmacocinéticos plasmáticos (média ± erro padrão de 12 voluntários): C_{máx} = 23,56 ± 4,41 ng/ml; T_{máx} = 1,25 ± 0,19 h; T_{1/2} = 2,98 ± 0,49 h; AUC(0-t) = 68,26 ± 16,49 (ng*h)/ml.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos pré-clínicos

Estudos de toxicidade aguda, subaguda e crônica foram realizados em 3 espécies de mamíferos, sendo uma não roedora. Os estudos de toxicidade aguda consistiram da administração de dose única do produto e observação dos animais por até 15 dias. Doses de até 2000 mg/kg de peso foram administradas sem que se evidenciasse qualquer efeito tóxico importante. Nos estudos de toxicidade subaguda o composto foi administrado diariamente por 14 dias e nos de toxicidade crônica por 90 dias, sem também evidenciar efeitos tóxicos relevantes. Objetivando avaliar o potencial de toxicidade reprodutiva, doses de 142 mg/kg/dia foram administradas em ratos por 90 dias e não levaram a alterações histopatológicas de valor toxicológico nos testículos. O teste de Ames, realizado com bactérias *Salmonella typhimurium* e dos micronúcleos realizado com eritrócitos da medula óssea de camundongos não demonstraram atividade mutagênica. Estudos de segurança cardiovascular foram realizados com animais anestesiados que receberam injeções endovenosas de até 10 mg/kg de peso em 5 minutos. Houve discreta tendência à hipotensão e taquicardia, que não atingiu significância estatística. Não houve alterações eletrocardiográficas. Estudos de segurança para o sistema nervoso central não mostraram nenhuma alteração relevante.

Estudos clínicos

A eficácia e segurança do carbonato de lodenafila foram avaliadas em 5 estudos clínicos envolvendo homens com idade entre 18 e 85 anos. Três estudos foram realizados com voluntários saudáveis (biodisponibilidade, interação com alimento e estudo clínico fase I). Foram realizados dois estudos com pacientes portadores de disfunção erétil em desenho randomizado, duplo-cego, controlado com placebo

(estudos clínicos fase II e fase III). No estudo clínico fase I, que teve como meta primária a segurança para seres humanos, e nos estudos de biodisponibilidade, foram administradas doses que variaram de 1 mg a 160 mg. O produto mostrou-se bem tolerado até a dose mais elevada. As reações adversas foram as esperadas para medicamentos desta classe terapêutica. Os estudos Fase II e III tiveram o objetivo primário de demonstrar a eficácia terapêutica, e secundário de demonstrar a tolerabilidade. Nesses estudos, a eficácia do carbonato de lodenafila (rigidez e duração da ereção) foi avaliada pelo questionário IIFE (Índice Internacional de Função Erétil) desenvolvido e validado para este fim, seguindo a metodologia clássica para estudos desta natureza. Helleva mostrou eficácia significativamente superior ao placebo para o tratamento da disfunção erétil de pacientes que foram tratados por um mês nas doses de 40 mg e 80 mg. No estudo Fase III, a mediana da melhora porcentual do IIFE antes e depois do uso do medicamento foi de 44,4% com carbonato de lodenafila 80 mg, 27,3% com 40 mg e 0,0% com placebo com $p < 0,00001$. Além da melhora da função erétil, a análise do IIFE demonstrou que o tratamento também melhorou os aspectos relacionados à satisfação sexual e satisfação geral. Não houve alteração do desejo sexual.

INDICAÇÃO

O carbonato de lodenafila é um medicamento de uso oral, indicado para o tratamento da disfunção erétil.

CONTRA-INDICAÇÕES

O carbonato de lodenafila, bem como outros inibidores seletivos de PDE-5, pode potencializar o efeito hipotensor dos nitratos, o que contra-indica sua administração concomitante com medicamentos que contenham estas substâncias em sua formulação. O uso de Helleva® está contra-indicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade ao carbonato de lodenafila ou aos outros inibidores de PDE-5 ou a quaisquer componentes da fórmula. Helleva® não deve ser utilizado por pacientes para os quais a atividade sexual esteja contra-indicada. Helleva® não deve ser usado por pacientes portadores de retinite pigmentosa.

POSOLOGIA

Os comprimidos de Helleva® destinam-se a administração por via oral a homens adultos na dose de 80 mg, ingerida cerca de uma hora antes da relação sexual. O intervalo mínimo para uso do Helleva® é de 24 horas.

Helleva® pode ser tomado em jejum ou com alimento. A ingestão concomitante com alimento não diminui sua concentração sérica máxima (C_{máx}). Se tomado em jejum, o C_{máx} é atingido cerca de 1 hora após a ingestão.

Este medicamento é um comprimido sulcado, o que permite administração de metade do comprimido, caso haja indicação médica.

CUIDADOS E ADVERTÊNCIAS:

A atividade sexual aumenta o trabalho cardíaco e pode trazer riscos para pacientes cardiopatas e vasculopatas. O carbonato de lodenafila pode provocar

uma diminuição discreta e transitória da pressão arterial. Por isso, é importante avaliar o risco cardiovascular antes de iniciar o tratamento.

"A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente"

Pacientes com predisposição ao priapismo como portadores de anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia devem buscar aconselhamento médico antes de fazer uso de Helleva®.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E MULHERES

Os estudos clínicos realizados envolveram mais de 50 pacientes com idade entre 65 e 85 anos que tomaram doses de até 80 mg de Helleva®, sem alteração substancial no perfil de tolerabilidade em relação a pacientes mais jovens. Em virtude dos idosos terem maior possibilidade de apresentar doenças coronarianas e, portanto, fazerem uso de nitratos, especial atenção deve ser dada a esta faixa etária quanto ao risco da interação entre Helleva® e estes compostos. Helleva® não deve ser usado por mulheres e crianças. Não existem estudos com carbonato de lodenafila em crianças e mulheres, gestantes ou não gestantes.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores do citocromo P450 nas isoformas 3A4 (tais como o etoconazol, eritromicina ou cimetidina) e 2C9 (tais como tolbutamida e varfarina) podem retardar o metabolismo do carbonato de lodenafila. Helleva® também não deve ser associado a nitratos orgânicos pelo risco de potenciação farmacodinâmica e hipotensão severa.

SEGURANÇA CARDIOVASCULAR

Os nitratos orgânicos como nitroglicerina, dinitrato de isossorbida e nitrato de isossorbida, são drogas doadoras de óxido nítrico (NO), o que aumenta a produção de GMPc. Os inibidores de PDE 5 diminuem a degradação do GMPc. Quando há a associação destes dois tipos de medicamentos, os níveis de GMPc elevam-se a ponto de causar vasodilatação que pode acarretar em hipotensão sintomática. Por este motivo a associação de nitratos orgânicos e inibidores de PDE 5 é absolutamente contra-indicada.

Se um paciente apresentar quadro de angina durante relação sexual, após ter feito uso de inibidor de PDE 5, as orientações são de cessar imediatamente o ato sexual e aguardar alguns minutos. Se a dor persistir, o mesmo deve ser encaminhado a um serviço de emergência. É extremamente importante que o paciente comunique o uso de inibidor de PDE 5 para que a equipe médica não faça uso de nitroglicerina ou outros nitratos. Confirmando-se o quadro de angina, outros medicamentos anti-anginosos e antiisquêmicos como beta-bloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio, ácido acetilsalicílico, oxigênio, morfina, heparina e outros, devem ser utilizados. Pacientes que fizeram uso de medicamentos inibidores de PDE 5 com meia-vida em torno de 4 a 5 horas, como no caso do carbonato de lodenafila, poderão fazer uso de nitratos após 24 horas da ingestão do inibidor de PDE 5. Os alfa-bloqueadores são medicamentos utilizados não só como anti-hipertensivos, mas também em pacientes com hiperplasia prostática benigna. Pelo seu mecanismo de ação podem causar hipotensão ortostática, e a associação com a PDE 5 pode aumentar esta incidência. Por isso o uso de

inibidores de PDE 5 por pacientes que fazem uso de alfabloqueadores deverá ser supervisionado pelo médico. Os inibidores de PDE 5 devem ser administrados inicialmente em doses baixas e em pacientes que estejam em uso de dose estável do alfa-bloqueador. Com relação à possibilidade de alargamento do intervalo QT, não há casos documentados de “Torsade des Pointes”, principal complicação potencial deste fenômeno. Os estudos demonstraram alterações do espaçamento do intervalo QT abaixo dos valores de 10msec que são considerados seguros. A vardenafila foi o inibidor de PDE 5, dentre os inibidores 10 no mercado até o lançamento do carbonato de lodenafila, que apresentou maior aumento no intervalo QT corrigido (QTc) de 6 a 9 msec. Por este motivo a vardenafila não é recomendada para pacientes que façam uso de antiarrítmicos tipo 1A (p.e. quinidina) ou antiarrítmicos tipo 3 (p.e. amiodarona, cloridrato de sotalol) ou com alargamento congênito do espaço QT.

REAÇÕES ADVERSAS

Os inibidores da PDE-5, classe de medicamentos a qual o Helleva® pertence, apresentam como principais reações adversas: cefaléia, rubor, tontura, distúrbios visuais, rinite, dispepsia, dor lombar entre outras. O estudo clínico fase III (pré-comercialização) avaliou comparativamente reações adversas entre o carbonato de lodenafila (80mg) e placebo, em estudo duplo cego.

As reações adversas foram classificadas em: muito comuns (10%), comuns (1% e 10%) e raras (0,1% e 1%). As reações adversas consideradas estatisticamente significativas quando comparadas ao placebo foram: Muito comuns (10%): cefaléia, rinite e rubor.

Estas três reações adversas relatadas apresentaram uma incidência elevada e estatisticamente significativa, entretanto a incidência das mesmas reações no grupo placebo foi de 8,9%, 8% e 4,5% respectivamente. Comuns (1% e 10%): tontura. Em nenhum dos pacientes que apresentaram tontura foi caracterizado quadro de síncope. Todos os pacientes apresentaram sintomas fugazes, que melhoraram espontaneamente, pouco tempo após referir o sintoma.

Outras reações adversas relatadas e que não foram estatisticamente significativas quando comparadas ao placebo são, em ordem decrescente de incidência: Dispepsia, distúrbio visual, dor lombar, boca seca, câimbra, fadiga, náusea, sensação de calor, agitação, hiperemia de conjuntiva, dispnéia, dor articular, dor no peito, dor ocular, gastroenterite, lacrimejamento, outros sintomas urinários. As reações adversas foram consideradas leves em mais de 90% dos pacientes. Todas as reações adversas descritas apresentaram resolução satisfatória, não incorrendo em risco de morte para qualquer dos pacientes deste estudo.

SUPERDOSAGEM

Estudos realizados com voluntários sadios, utilizando doses únicas de até 160 mg, mostraram boa tolerabilidade, com reações adversas semelhantes às documentadas para a dose de 80 mg.

Em caso de superdosagem não se espera que a diálise possa acelerar a depuração de Helleva® em função das características farmacocinéticas desta família de substâncias. Medidas gerais de suporte devem ser adotadas conforme a necessidade.

ARMAZENAGEM

Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15 e 30o C. Proteger da luz e da umidade.

“Não há recomendações especiais quanto à habilidade de dirigir ou de operar máquinas”.

"ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. E CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO."

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem externa.

Reg. MS Nº.: 1.0298.0366.003-4

Farm. Resp.: Dr. Joaquim A. dos Reis – CRF-SP Nº 5061

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira – SP

CNPJ Nº 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira