

Helleva[®] (carbonato de lodenafila)

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Comprimido

80 mg

MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

HELLEVA®

carbonato de Iodenafila

APRESENTAÇÕES

Comprimidos simples

Embalagens contendo 2 e 4 comprimidos.

Embalagens fracionáveis contendo 20 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido de **Helleva®** contém:

carbonato de Iodenafila 80 mg

excipiente qsp 1 comprimido

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

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

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

2. 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.

De Nucci G, Teixeira CE & Faro R - Report CRT-SILD-03. Efeitos de Dímeros do sildenafilem Corpo Cavernoso Humano e Ensaio de Farmacocinética em Cães. Brasil. 29/11/01.

De Nucci G, Teixeira CE, Faro R & Barrientos R - Report CRT-SILD-04. Efeitos de Dímeros do sildenafilem Corpo Cavernoso Humano e Ensaio de Farmacocinética em Beagles. Brasil. 11/01/02.

De Nucci G, Salmon J, Faro R, Abreu LRP & Barrientos R. Report CRT-SILD-05. "Farmacocinética do sildenafile, hidroxietilsildenafil e dímero carbonato Após Administração Oral em Beagles e Teste de Estabilidade e Metabolização dos Dímeros de sildenafile no Plasma de Diferentes Espécies Animais" Brasil. 21/04/02.

Migliano M B & Cipolotti L H. "Protocolo para Coleta de Amostras de Sangue para Farmacocinética com Administração Única para SL 16 em Cães". UNITOX - Royal Laboratório Universitário de Análises Toxicológicas. São Paulo, SP, Brasil. 01/09/04.

Fávero JA & Polcelli W. "Análise das curvas farmacocinéticas obtidas em 5 indivíduos por cromatografia líquida" T&E Analítica, Laboratório de Análises Químicas. Campinas SP, Brasil. 04/10/04.

De Angelis K, Taricano ID. "Toxicidade Oral Aguda em Camundongos para Cris 031". UNITOX - Royal Laboratório Universitário de Análises Toxicológicas. São Paulo, SP, Brasil. 25/09/06.

Griffon B. Acute oral toxicity in rats. CIT Safety & Health Laboratorie Study Number: 25058 TAR. Evreux , França. 26/08/03 (experimental complexion).

Nicolau A. "Toxicidade Oral Aguda em Cães - Beagle para Cris 031". UNITOX – Royal Laboratório Universitário de Análises Toxicológicas. São Paulo, SP, Brasil. 25/09/06.

Gaou I. Preliminary 2 week toxicity study by oral route (gavage) in rats. CIT Safety & Health Laboratorie Study Number: 24924 TSR. Evreux , França 19/03/04.

Gaou I. Preliminary 2 week toxicity study by oral route (gavage) in dogs. CIT Safety & Health Laboratorie Study Number: 24926 TSC. Evreux , França 06/04/04.

De Angelis K & Taricano ID. "Toxicidade Oral 90 dias em Ratos para Cris 031" UNITOX - Royal Laboratório Universitário de Análises Toxicológicas. São Paulo, SP, Brasil. 21/11/06.

De Angelis K. & Taricano ID. "Avaliação Histopatológica de Órgão Reprodutivo Masculino (Doses Repetidas 90 dias Via Oral em Ratos)" UNITOX - Royal Laboratório Universitário de Análises Toxicológicas. Relatório 12006B. São Paulo, SP, Brasil. 30/01/06.

De Nucci G & Faro R - Report CRT- SILD - 06. "Efeitos da administração endovenosa dos compostos CRIS027, CRIS030 e carbonato de lodenafila na pressão arterial e frequência cardíaca em Beagles anestesiados" Brasil. 06/08/02.

De Nucci G & Faro R. Avaliação dos efeitos do composto carbonato de lodenafila no sistema nervoso central após administração oral aguda em ratos. Estudo E - GDN 001/04 Brasil. 06/07/04.

Haddouk H. Bacterial reverse mutation test. CIT Safety & Health Laboratorie Study Number: 24913 MMO. Evreux , França 15/02/02.

Henrriques JAP, Fonseca MB & Vilela IV. Mutação reversa em linhagens de Salmonela typhimurium auxotróficas para histidina. Estudo ALAC - GENOTOX - GT00510. Porto Alegre, RS, Brasil. 08/03/06.

Silva J, Fonseca MB & Vilela IV. Mutações cromossômicas avaliadas pelo teste de micronúcleos em medula óssea de camundongos. Estudo ALAC - GENOTOX - GT00511 Porto Alegre, RS, Brasil. 22/02/06.

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 sadios (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. Os diários de pacientes que mostravam o aumento da capacidade para completar a relação, de 17,2% para 74,3% no grupo 80 mg, e de 23,3% para 33,6% no grupo do placebo.

No estudo Fase III o percentual médio de melhoria 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 $p<0,00001$. A tolerabilidade foi avaliada pela incidência e gravidade de eventos adversos relatadas nos prontuários e sua relação causal com a droga em estudo. Não houve problemas de tolerabilidade significativos. Noventa e um por cento dos eventos adversos foram leves, 7% moderada e 1,5% grave ou generalizada. A grande maioria foi auto limitada e cedeu sem qualquer intervenção.

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.

De Nucci G. Estudo Fase I do Composto Cris031 em Voluntários Sadios do Sexo Masculino, Doses Crescentes. Relatório Final CRIS031 - GDN - 120/03 Brasil. 29/03/05.

Beltrame Ribeiro A. Estudo de biodisponibilidade e tolerabilidade do carbonato de lodenafila® (Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda), uma nova droga para tratamento da disfunção erétil, em voluntários sadios do sexo masculino. Fundação Oswaldo Ramos, Hospital do Rim E Hipertensão. UFC/FOR-083/2006 São Paulo, SP, Brasil. 29/01/07.

Pagani E. & Afiune JB. Relatório final do estudo clínico Fase II: "Estudo de Eficácia e Tolerabilidade do Composto CRIS031 para Tratamento de Disfunção Erétil" de 07 de abril de 2005. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA. São Paulo, SP, Brasil. 13/12/06.

Pagani E. & Afiune JB. Estudo Clínico Fase III de Eficácia e Tolerabilidade do Composto CRIS031 para Tratamento de Disfunção Erétil. emenda 1 de 1º de fevereiro de 2006 Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA. São Paulo, SP, Brasil. 13/12/06.

3. 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O carbonato de lodenafila, bem como outros inibidores seletivos de PDE-5, pode potencializar o efeito hipotensor dos nitratos, o que contraíndica sua administração concomitante com medicamentos que contenham estas substâncias em sua formulação. O uso de **Helleva®** está contraíndicado 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 contraíndicada. **Helleva®** não deve ser usado por pacientes portadores de retinite pigmentosa.

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.

Este medicamento é contraíndicado para uso por mulheres e crianças. Não existem estudos com carbonato de lodenafila em crianças e mulheres, gestantes ou não gestantes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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®**.

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

Helleva® não deve ser usado por mulheres e crianças. Não existem estudos com carbonato de lodenafila em crianças e mulheres, gestantes ou não gestantes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores do citocromo P450 nas isoformas 3A4 (tais como o cetoconazol, 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 contraindicada.**

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 nitroglycerina ou outros nitratos. Confirmando-se o quadro de angina, outros medicamentos antianginosos e antiisquêmicos como betabloqueadores, 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 alfabloqueadores 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. Estudos com os outros inibidores de PDE 5 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 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 antiarritmicos tipo 1A (p.e. quinidina) ou antiarrítmicos tipo 3 (p.e. amiodarona, cloridrato de sotalol) ou com alargamento congênito do espaço QT.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Comprimido oblongo, sulcado, com logotipo (letra "H"), medindo 15,0 x 6,0 mm, isento de manchas e defeitos de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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.

O limite máximo diário de administração do medicamento **Helleva®** é de um comprimido a cada 24 horas.

9. 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 lodanafila (80mg) e placebo, em estudo duplo cego. As reações adversas foram classificadas em: muito comum (>10%), comum (> 1% e < 10%), incomum (> 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, gastrite, 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.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSAGEM

Não são conhecidas episódios de superdosagem com o uso de **Helleva®**.

Em caso de superdosagem medidas gerais de suporte deverão ser adotadas, conforme a gravidade do caso.

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

III - DIZERES LEGAIS:

MS N.º 1.0298.0366

Farm. Resp.: José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.
Rodovia Itapira-Lindoia, km 14 – Itapira – SP
CNPJ n.º 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

Nº de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho/caixa.

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/06/2014.



Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
27/06/2014		10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	-----	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	Comprimido Embalagens contendo 2 e 4 comprimidos. Embalagens fracionáveis contendo 20 comprimidos.

Helleva[®] (carbonato de lodenafila)

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Comprimido

80 mg

MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

HELLEVA®

carbonato de Iodenafila

APRESENTAÇÕES

Comprimidos simples

Embalagens contendo 2 e 4 comprimidos.

Embalagens fracionáveis contendo 20 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido de Helleva® contém:

carbonato de Iodenafila 80 mg

excipiente qsp 1 comprimido

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

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

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

2. 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.

De Nucci G, Teixeira CE & Faro R - Report CRT-SILD-03. Efeitos de Dímeros do sildenafilem Corpo Cavernoso Humano e Ensaio de Farmacocinética em Cães. Brasil. 29/11/01.

De Nucci G, Teixeira CE, Faro R & Barrientos R - Report CRT-SILD-04. Efeitos de Dímeros do sildenafilem Corpo Cavernoso Humano e Ensaio de Farmacocinética em Beagles. Brasil. 11/01/02.

De Nucci G, Salmon J, Faro R, Abreu LRP & Barrientos R. Report CRT-SILD-05. "Farmacocinética do sildenafile, hidroxietilsildenafil e dímero carbonato Após Administração Oral em Beagles e Teste de Estabilidade e Metabolização dos Dímeros de sildenafile no Plasma de Diferentes Espécies Animais" Brasil. 21/04/02.

Migliano M B & Cipolotti L H. "Protocolo para Coleta de Amostras de Sangue para Farmacocinética com Administração Única para SL 16 em Cães". UNITOX - Royal Laboratório Universitário de Análises Toxicológicas. São Paulo, SP, Brasil. 01/09/04.

Fávero JA & Polcelli W. "Análise das curvas farmacocinéticas obtidas em 5 indivíduos por cromatografia líquida" T&E Analítica, Laboratório de Análises Químicas. Campinas SP, Brasil. 04/10/04.

De Angelis K, Taricano ID. "Toxicidade Oral Aguda em Camundongos para Cris 031". UNITOX - Royal Laboratório Universitário de Análises Toxicológicas. São Paulo, SP, Brasil. 25/09/06.

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
 Unidade II – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
 Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
 Edifício Valério – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

Griffon B. Acute oral toxicity in rats. CIT Safety & Health Laboratorie Study Number: 25058 TAR. Evreux , França. 26/08/03 (experimental complexion).

Nicolau A. "Toxicidade Oral Aguda em Cães - Beagle para Cris 031". UNITOX – Royal Laboratório Universitário de Análises Toxicológicas. São Paulo, SP, Brasil. 25/09/06.

Gaou I. Preliminary 2 week toxicity study by oral route (gavage) in rats. CIT Safety & Health Laboratorie Study Number: 24924 TSR. Evreux , França 19/03/04.

Gaou I. Preliminary 2 week toxicity study by oral route (gavage) in dogs. CIT Safety & Health Laboratorie Study Number: 24926 TSC. Evreux , França 06/04/04.

De Angelis K & Taricano ID. "Toxicidade Oral 90 dias em Ratos para Cris 031" UNITOX - Royal Laboratório Universitário de Análises Toxicológicas. São Paulo, SP, Brasil. 21/11/06.

De Angelis K. & Taricano ID. "Avaliação Histopatológica de Órgão Reprodutivo Masculino (Doses Repetidas 90 dias Via Oral em Ratos)" UNITOX - Royal Laboratório Universitário de Análises Toxicológicas. Relatório 12006B. São Paulo, SP, Brasil. 30/01/06.

De Nucci G & Faro R - Report CRT- SILD - 06. "Efeitos da administração endovenosa dos compostos CRIS027, CRIS030 e carbonato de lodenafila na pressão arterial e frequência cardíaca em Beagles anestesiados" Brasil. 06/08/02.

De Nucci G & Faro R. Avaliação dos efeitos do composto carbonato de lodenafila no sistema nervoso central após administração oral aguda em ratos. Estudo E - GDN 001/04 Brasil. 06/07/04.

Haddouk H. Bacterial reverse mutation test. CIT Safety & Health Laboratorie Study Number: 24913 MMO. Evreux , França 15/02/02.

Henrriques JAP, Fonseca MB & Vilela IV. Mutação reversa em linhagens de Salmonela typhimurium auxotróficas para histidina. Estudo ALAC - GENOTOX - GT00510. Porto Alegre, RS, Brasil. 08/03/06.

Silva J, Fonseca MB & Vilela IV. Mutações cromossômicas avaliadas pelo teste de micronúcleos em medula óssea de camundongos. Estudo ALAC - GENOTOX - GT00511 Porto Alegre, RS, Brasil. 22/02/06.

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 sadios (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. Os diários de pacientes que mostravam o aumento da capacidade para completar a relação, de 17,2% para 74,3% no grupo 80 mg, e de 23,3% para 33,6% no grupo do placebo.

No estudo Fase III o percentual médio de melhoria 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 $p<0,00001$. A tolerabilidade foi avaliada pela incidência e gravidade de eventos adversos relatadas nos prontuários e sua relação causal com a droga em estudo. Não houve problemas de tolerabilidade significativos. Noventa e um por cento dos eventos adversos foram leves, 7% moderada e 1,5% grave ou generalizada. A grande maioria foi auto limitada e cedeu sem qualquer intervenção.

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.

De Nucci G. Estudo Fase I do Composto Cris031 em Voluntários Sadios do Sexo Masculino, Doses Crescentes. Relatório Final CRIS031 - GDN - 120/03 Brasil. 29/03/05.

Beltrame Ribeiro A. Estudo de biodisponibilidade e tolerabilidade do carbonato de lodenafila® (Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda), uma nova droga para tratamento da disfunção erétil, em voluntários sadios do sexo masculino. Fundação Oswaldo Ramos, Hospital do Rim E Hipertensão. UFC/FOR-083/2006 São Paulo, SP, Brasil. 29/01/07.

Pagani E. & Afiune JB. Relatório final do estudo clínico Fase II: "Estudo de Eficácia e Tolerabilidade do Composto CRIS031 para Tratamento de Disfunção Erétil" de 07 de abril de 2005. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA. São Paulo, SP, Brasil. 13/12/06.

Pagani E. & Afiune JB. Estudo Clínico Fase III de Eficácia e Tolerabilidade do Composto CRIS031 para Tratamento de Disfunção Erétil. emenda 1 de 1º de fevereiro de 2006 Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA. São Paulo, SP, Brasil. 13/12/06.

3. 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O carbonato de lodenafila, bem como outros inibidores seletivos de PDE-5, pode potencializar o efeito hipotensor dos nitratos, o que contraíndica sua administração concomitante com medicamentos que contenham estas substâncias em sua formulação. O uso de **Helleva®** está contraíndicado 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 contraíndicada. **Helleva®** não deve ser usado por pacientes portadores de retinite pigmentosa.

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.

Este medicamento é contraíndicado para uso por mulheres e crianças. Não existem estudos com carbonato de lodenafila em crianças e mulheres, gestantes ou não gestantes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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®**.

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

Helleva® não deve ser usado por mulheres e crianças. Não existem estudos com carbonato de lodenafila em crianças e mulheres, gestantes ou não gestantes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores do citocromo P450 nas isoformas 3A4 (tais como o cetoconazol, 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 contraindicada.**

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 nitroglycerina ou outros nitratos. Confirmando-se o quadro de angina, outros medicamentos antianginosos e antiisquêmicos como betabloqueadores, 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 alfabloqueadores 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. Estudos com os outros inibidores de PDE 5 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 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 antiarritmicos tipo 1A (p.e. quinidina) ou antiarrítmicos tipo 3 (p.e. amiodarona, cloridrato de sotalol) ou com alargamento congênito do espaço QT.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Comprimido oblongo, sulcado, com logotipo (letra "H"), medindo 15,0 x 6,0 mm, isento de manchas e defeitos de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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.

O limite máximo diário de administração do medicamento **Helleva®** é de um comprimido a cada 24 horas.

9. 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 lodanafila (80mg) e placebo, em estudo duplo cego. As reações adversas foram classificadas em: muito comum (>10%), comum (> 1% e < 10%), incomum (> 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, gastrite, 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.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSAGEM

Não são conhecidas episódios de superdosagem com o uso de **Helleva®**.

Em caso de superdosagem medidas gerais de suporte deverão ser adotadas, conforme a gravidade do caso.

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

III - DIZERES LEGAIS:

MS N.º 1.0298.0366

Farm. Resp.: José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Comercializado por:

SUPERA RX MEDICAMENTOS LTDA.
Rua Guará Qd 04/05/06 - Aparecida de Goiânia – GO

SAC

supera.atende@superafarma.com.br

0800-708-1818

Nº de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho/caixa.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/06/2014.**

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
27/06/2014		10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	-----	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	Comprimido Embalagens contendo 2 e 4 comprimidos. Embalagens fracionáveis contendo 20 comprimidos.