

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVITRA® 20 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her tablet 20 mg vardenafile eşdeğer 23.705 mg vardenafil monohidroklorür trihidrat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir yüzünde Bayer logosu, diğer yüzünde 20 ifadesi bulunan yuvarlak tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 - Terapötik endikasyonlar

Erektile disfonksiyon tedavisi

(tatmin edici bir cinsel performans için peniste yeterli ereksiyonun sağlanamaması ya da sürdürülememesi durumunda)

#### 4.2 - Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

Önerilen başlangıç dozu, cinsel aktiviteden gerek duyulduğu kadar önce (yaklaşık 25-60 dakika) alınan 10 mg'dır.

Klinik çalışmalarda, cinsel aktiviteden 4-5 saat öncesinde alındığında da etkili olacağı görülmüştür.

##### Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen maksimum doz sıklığı, günde bir kez uygulamadır.

##### Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

Vardenafil yiyeceklerle birlikte ya da tek başına alınabilir (bakınız "Farmakokinetik Özellikler").

Tedaviye doğal bir yanıtın alınabilmesi için, cinsel uyarı gereklidir (bakınız "Farmakodinamik Özellikler").

**Doz aralığı:**

Alınan doz, etkinlik ve tolerabiliteye dayalı olarak, 20 mg'a çıkarılabilir ya da 5 mg'a düşürülebilir.

Önerilen maksimum doz, günde bir kez 20 mg'dır.

Doz titrasyonu ve izlenmesi önerilen özel konular:

Geçerli değildir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek / Karaciğer yetmezliği:**

Hafif (Kreatinin klerensi > 50-80 ml/dak), orta (kreatinin klerensi > 30-50 ml/dak) ya da şiddetli (kreatinin klerensi < 30 ml/dak) böbrek yetmezliği olan hastalarda, herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Vardenafilin diyaliz gereksinimi olan hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir.

Hafif karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh A), herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh B), vardenafilin klerensi azalır ve bu durum, başlangıç dozunun 5 mg olmasını gerektirir. Doz, daha sonra, tolerabilite ve etkinliğe dayalı olarak, maksimum 10 mg'a çıkarılabilir.

Vardenafilin şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir.

**Pediyatrik popülasyon (doğumdan 16 yaşa kadar):**

Vardenafil, çocuklarda kullanılmaz.

**Geriyatrik popülasyon (65 yaşın üzerinde):**

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

**Eş zamanlı ilaç kullanımı:**

Alfa-blokörlerin ve vardenafilin vazodilatör etkileriyle uyumlu biçimde, vardenafil ile alfa-blokörlerin eşzamanlı kullanımı bazı hastalarda semptomatik hipotansiyona yol açabilir. Yalnızca hastanın alfa blokör tedavisinde stabil olduğu durumlarda eşzamanlı tedaviye başlanmalıdır (bakınız İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler). Alfa blokör tedavisinde stabil olan hastalarda, vardenafilin önerilen en düşük başlangıç dozu olan 5 mg dozuyla başlanmalıdır. Vardenafil ile tamsulosin herhangi bir zamanda uygulanabilir. Diğer alfa blokörlerle vardenafil eşzamanlı olarak reçetelendiğinde bu ilaçlar ayrı zamanlarda kullanılmalıdır (bakınız İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler). Optimize edilmiş bir vardenafil dozu almakta olan hastalarda alfa blokör tedavisine en düşük dozda başlanmalıdır. Alfa blokör dozunun basamaklı olarak artırılması, vardenafil gibi PDE5 inhibitörü kullanan hastalarda kan basıncının daha fazla düşmesiyle bağlantılı olabilir.

Bazı CYP3A4 inhibitörlerini (örneğin ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, indinavir, eritromisin ve klaritromisin) kullanan hastalarda, LEVITRA dozajının ayarlanması gerekebilir.

Sitokrom P450 (CYP) 3A4 sisteminin inhibitörleri olan eritromisin veya klaritromisin ile eş zamanlı kullanımda, maksimum vardenafil dozu 5 mg'ı aşmamalıdır.

Sitokrom P450 (CYP) 3A4 sisteminin potent inhibitörleri olan ketokonazol ve ve itrakonazol ile eş zamanlı kullanımda, maksimum vardenafil dozu 5 mg'ı aşmamalıdır. Vardenafil, 200 mg'dan yüksek ketokonazol ve itrakonazol dozlarıyla birlikte alınmamalıdır.

CYP 3A4 sisteminin kuvvetli potent inhibitörleri olan indinavir ve ritonavir gibi HIV (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir. (bakınız “Kontrendikasyonlar”, “Kullanım için Özel Uyarılar ve Özel Önlemler”, “İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler”)

#### **4.3 - Kontrendikasyonlar**

Bileşimindeki (etkin madde ya da yardımcı maddeler) maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

PDE5 inhibitörleri, nitrik oksit / cGMP yolu üzerindeki PDE inhibisyonu etkileri ile uyumlu olarak, nitratların hipotansif etkilerini potansiyalize edebilirler. Bu nedenle, vardenafil, nitratlar ya da nitrik oksit vericileri ile eş zamanlı tedavi görmekte olan hastalarda kontrendikedir. (bakınız “İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler”)

Potent CYP 3A4 inhibitörleri oldukları için, indinavir ya da ritonavir gibi HIV (İnsan İmmün Yetersizlik Virüsü) proteaz inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir.

Non-arteritik anterior iskemik optik nöropatisi olanlarda kontrendikedir.

#### 4.4 - Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Cinsel aktivite belli bir ölçüde kardiyak risk ile ilişkili olduğu için, erektil disfonksiyona yönelik herhangi bir tedaviye başlanmadan önce, hastaların kardiyovasküler durumları göz önüne alınmalıdır. Vardenafilin kan basıncında hafif ve geçici düşüslere yol açabilen vazodilatör özellikleri vardır. Sol ventriküler çıkış yolu obstrüksiyonu (örneğin; aort stenozu ve idiyopatik hipertrofik subaortik stenoz) olan hastalar, vazodilatör ilaçların (fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri dahil) etkisine karşı duyarlı olabilirler.

Kardiyovasküler tabloları nedeniyle cinsel aktivitenin önerilmediği erkeklerde, genel olarak, erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan ajanlar kullanılmamalıdır.

59 sağlıklı erkekte, LEVITRA'nın QT aralığı üzerine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, LEVITRA'nın terapötik (10 mg) ve supratrapötik (80 mg) dozları QTc aralığında artışlara neden olmuştur (bkz. Farmakodinamik özellikler, kan basıncı ve kardiyak parametreler üzerine etkiler). Vardenafilin, karşılaştırılabilir QT etkili başka bir ilaçla kombine edilmesini değerlendiren bir pazarlama sonrası çalışması, tek başına her iki ilaçla karşılaştırıldığında kombine kullanımda ilave bir QT etkisi göstermiştir (bkz. Farmakodinamik Özellikler). LEVITRA'nın reçetelendirilmesi ile ilgili kararlarda bu gözlemler, bilinen QT uzaması geçmişi olan hastalarda veya QT aralığını uzattığı bilinen ilaçları kullanan hastalarda dikkate alınmalıdır. Sınıf IA (örn; kuinidin, prokainamid) veya Sınıf III (örn; amiodaron, sotalol) antiaritmik ilaçları kullanan veya doğuştan QT uzaması olan hastalar vardenafil kullanmaktan kaçınmalıdır.

Uzun QT sendromu / Torsades de Pointes'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır.

Peniste anatomik deformasyonları (angulasyon, korpus kavernozumda fibrozis ya da Peyroni hastalığı gibi) olan veya priapizm gelişmesini predispoze edebilecek (orak hücreli anemi, multipl miyeloma ya da lösemi gibi) tablolara sahip hastalarda, erektil disfonksiyon tedavisi için kullanılan ajanlar dikkatle uygulanmalıdır.

Vardenafilin, erektil disfonksiyonda kullanılan diğer tedaviler ile kombinasyonunun güvenlilik ve etkinliği incelenmemiştir. Bu nedenle, böyle kombinasyonlar önerilmemektedir.

Aşağıdaki hasta alt gruplarında vardenafilin güvenliliği incelenmemiştir. Bu nedenle de, daha fazla bilgi edinilinceye kadar kullanımı önerilmemektedir: şiddetli karaciğer yetmezliği, diyaliz gerektiren son-evre böbrek hastalığı, hipotansiyon (istirahatte sistolik kan basıncı < 90 mmHg), yeni geçirilmiş inme ya da miyokard enfarktüsü öyküsü (son 6 ay içerisinde), stabil olmayan anjina ve bilinen herediter dejeneratif retinal bozukluklar (retinitis pigmentosa gibi).

LEVITRA ve diğer PDE5 inhibitörlerinin kullanımıyla bağlantılı olarak geçici görme kaybı ve non-arteritik iskemik optik nöropati bildirilmiştir. Ani görme

kaybı meydana geldiğinde hastaya LEVITRA kullanımını kesmesi ve derhal bir doktora başvurması tavsiye edilmelidir (bakınız "İstenmeyen Etkiler").

Alfa-blokörlerin ve vardenafilin vazodilatör etkileriyle uyumlu biçimde, vardenafil ile alfa-blokörlerin eşzamanlı kullanımı bazı hastalarda semptomatik hipotansiyona yol açabilir (bakınız "İstenmeyen Etkiler"). Yalnızca hastanın alfa blokör tedavisinde stabil olduğu durumlarda eşzamanlı tedaviye başlanmalıdır (bakınız İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler). Alfa blokör tedavisinde stabil olan hastalarda, vardenafilin önerilen en düşük başlangıç dozu olan 5 mg dozuyla başlanmalıdır. Vardenafil ile tamsulosin herhangi bir zamanda uygulanabilir. Diğer alfa blokörlerle vardenafil eşzamanlı olarak reçetelendiğinde bu ilaçlar ayrı zamanlarda kullanılmalıdır (bakınız İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler). Optimize edilmiş bir vardenafil dozu almakta olan hastalarda alfa blokör tedavisine en düşük dozda başlanmalıdır. Vardenafil gibi PDE5 inhibitörü kullanan hastalarda alfa blokör dozunun basamaklı olarak artırılması, kan basıncının daha fazla düşmesiyle bağlantılı olabilir.

Sitokrom P450 3A4 (CYP 3A4) sisteminin potent inhibitörleri olan ketokonazol, itraconazol, indinavir veya ritonavir ile eş zamanlı olarak kullanıldığında, plazma vardenafil düzeylerinde belirgin artışlar beklenebilir. Eritromisin veya klaritromisin ile eş zamanlı kullanımda, maksimum vardenafil dozu 5 mg'ı geçmemelidir. Ketokonazol ve itraconazol ile eş zamanlı kullanımda, maksimum vardenafil dozu 5 mg'ı geçmemelidir. Vardenafil, 200 mg'dan yüksek ketokonazol ve itraconazol dozlarıyla birlikte alınmamalıdır (Bkz. Pozoloji ve kullanım şekli). CYP 3A4 sisteminin kuvvetli potent inhibitörleri olan indinavir ve ritonavir ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bakınız "Pozoloji ve kullanım şekli", "Kontrendikasyonlar", "İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler").

Vardenafil, kanama bozuklukları ya da belirgin aktif peptik ülseri olan hastalara uygulanmamıştır. Bu nedenle, bu tip hastalara ancak dikkatli bir risk-yarar değerlendirmesi yapıldıktan sonra verilmelidir.

İnsanlarda, vardenafilin tek başına ya da asetilsalisilik asit ile birlikte, kanama zamanı üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

İnsan trombositleri ile yapılan in vitro çalışmalarda, tek başına vardenafilin, çeşitli trombosit agonistleri ile uyarılmış trombosit agregasyonunu inhibe etmediği gösterilmiştir. Supraterapötik konsantrasyonlardaki vardenafil ile, bir nitrik oksit vericisi olan sodyum nitroprissidin antiagregan etkisinde, konsantrasyona bağlı, küçük bir artış gözlenmiştir.

Heparin ve vardenafil kombinasyonunun, sıçanlarda kanama zamanı üzerinde hiçbir etkisi bulunmamıştır; ancak, bu etkileşim insanlarda incelenmemiştir.

Özellikle yaşlı, kan viskozitesi artmış hastalarda retinal ven oklüzyonu riski artmaktadır.

#### 4.5 - Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP inhibitörleri:

Vardenafil, sitokrom P450 (CYP) izoform 3A4 yoluyla, ve kısmen CYP3A5 ve CYP2C9 izoformlarının katkısıyla, esas olarak hepatik enzimler tarafından metabolize edilir. Bu nedenle, bu enzimlerin inhibitörleri vardenafil klerensini azaltabilir.

Non-spesifik bir sitokrom P450 inhibitörü olan simetidin (400 mg, günde 2 defa), sağlıklı gönüllülere vardenafil (20 mg) ile birlikte uygulandığında, vardenafil EAA (Eğrinin Altında Kalan Alan) ve  $C_{maks}$  değerleri üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

Bir CYP3A4 inhibitörü olan eritromisin (500 mg, günde 3 defa), sağlıklı gönüllülere vardenafil (5 mg) ile birlikte uygulandığında, vardenafil EAA değerinde 4 kat (%300) ve  $C_{maks}$  değerinde 3 kat (%200) artışa neden olmuştur.

Potent bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol (200 mg), sağlıklı gönüllülere vardenafil (5 mg) ile birlikte uygulandığında, vardenafil EAA değerinde 10 kat (%900) ve  $C_{maks}$  değerinde 4 kat (%300) artışa yol açmıştır.

Vardenafil'in (10 mg) HIV proteaz inhibitörü olan indinavir (800 mg, günde 3 defa) ile birlikte verilmesi, vardenafil EAA değerinde 16 kat (%1500) ve  $C_{maks}$  değerinde 7 kat (%600) artışa neden olmuştur. Aynı anda uygulamadan 24 saat sonra, plazma vardenafil düzeyleri, doruk vardenafil plazma düzeyinin ( $C_{maks}$ ) yaklaşık %4'ü dolayında bulunmuştur.

Ritonavir (günde 2 defa 600 mg), vardenafil (5 mg) ile aynı anda uygulandığında, vardenafil  $C_{maks}$  değerinde 13 kat ve EAA<sub>0-24</sub> değerinde 49 kat artışa yol açmıştır. Etkileşim, vardenafilin karaciğerdeki metabolizmasının kuvvetli CYP3A4 inhibitörü olan ve aynı zamanda CYP2C9'u inhibe eden ritonavir tarafından bloke edilmesinin bir sonucudur. Ritonavir, vardenafilin yarılanma ömrünü belirgin şekilde 25.7 saate uzatmıştır.

Ketokonazol, itrakonazol, indinavir veya ritonavir gibi potent CYP3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı kullanım, vardenafil plazma düzeylerinde belirgin artış oluşturabilir.

Eritromisin veya klaritromisin ile kombinasyon halinde kullanılırsa 5 mg'lık maksimum doz aşılmamalıdır (bkz "Kullanım için Özel Uyarılar ve Özel Önlemler").

Ketokonazol ve itrakonazol ile kombinasyon halinde kullanılırsa 5 mg'lık maksimum doz aşılmamalıdır. Vardenafil, 200 mg'dan yüksek ketokonazol ve itrakonazol dozlarıyla birlikte alınmamalıdır (bakınız "Kullanım için Özel Uyarılar ve Özel Önlemler", "Pozoloji ve kullanım şekli").

CYP 3A4 sisteminin kuvvetli potent inhibitörleri olan indinavir ve ritonavir ile birlikte kullanımı kontrendikedir. (bakınız "Pozoloji ve kullanım şekli"), "Kullanım için Özel Uyarılar ve Özel Önlemler", "Kontrendikasyonlar")

Nikorandil hibrid bir potasyum kanalı açıcısı ve nitrattır. Nitrat bileşeni nedeniyle vardenafil ile ciddi etkileşim potansiyeline sahiptir.

Nitratlar, Nitrik Oksit Vericileri:

On sekiz sağlıklı erkek gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmada, nitrogliserin dozundan önce değişik zaman aralıkları ile (24 saatten 1 saate kadar inen) vardenafil (10 mg) verildiğinde, dilaltı nitrogliserinin kan basıncını düşürücü etkisinde herhangi bir potansiyalizasyon gözlenmemiştir.

Orta yaşlı, sağlıklı deneklere 20 mg vardenafil uygulanması, vardenafilden 1-4 saat sonra alınan dilaltı nitratların (0.4mg) kan basıncını düşürücü etkisini potansiyalize etmiştir. Bu etkiler, 20 mg vardenafil, nitrogliserinden 24 saat önce alınınca saptanmamıştır.

Ancak, vardenafilin, nitratlar ile birlikte hastalara verildiğindeki potansiyel hipotansif etkileri hakkında bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, eş zamanlı kullanımları kontrendikedir.

Diğerleri:

Vardenafil (20 mg), glibenklamid (Glyburide, 3.5 mg) ile eş zamanlı uygulandığında, glibenklamidin relatif biyoyararlanımını etkilememiştir (glibenklamidin EAA ve C<sub>maks</sub> değerleri üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır). Glibenklamid ile eş zamanlı uygulamada, vardenafil farmakokinetiğinin değiştiğine yönelik herhangi bir veri bulunmamıştır.

Varfarin (25 mg), Vardenafil (20 mg) ile eş zamanlı uygulandığında, hiçbir farmakokinetik ve farmakodinamik (protrombin zamanı ve pıhtılaşma faktörleri II, VII ve X) etkileşim görülmemiştir. Vardenafil farmakokinetiği, eş zamanlı varfarin uygulanması tarafından etkilenmemiştir.

Vardenafil (20 mg), nifedipin (30 ya da 60 mg) ile birlikte verildiğinde, bunlarla ilişkili bir farmakokinetik etkileşim görülmemiştir. Vardenafil ve nifedipin ile yapılan kombine tedavi, farmakodinamik etkileşime yol açmamıştır (plaseboya kıyasla Vardenafil, sırtüstü sistolik ve diyastolik kan basınçlarında, sırasıyla ortalama 5.9 mmHg ve 5.2 mmHg'lık ek basınç azalmaları oluşturmuştur).

Alfa-blokörler

Alfa blokör monoterapisi, kan basıncının belirgin ölçüde düşmesine, özellikle postüral hipotansiyona ve senkopa neden olabildiğinden, stabil tamsulosin ya da terazosin tedavisindeki benign prostatik hiperplazi (BPH) hastalarında ve ayrıca kısa süreli alfa blokör tedavisi sonrasındaki tansiyonu normal gönüllülerde vardenafil ile etkileşim çalışmaları yürütülmüştür.

Tamsulosin veya terazosin alfa-blokörlerinin 14 gün veya daha kısa sürede yüksek dozlara zorlu titrasyonundan sonra LEVITRA uygulanan sağlıklı gönüllülerde yapılan iki etkileşim çalışmasında anlamlı sayıda bireyde (bazı olgularda semptomatik) hipotansiyon bildirilmiştir. Terazosinle tedavi edilen bireyler arasında hipotansiyon (ayakta iken sistolik kan basıncının 85 mm Hg'nin altında olması), LEVITRA ve terazosin eşzamanlı verildiğinde, 6 saat arayla yapılan uygulamaya göre daha sık gözlemlenmiştir. Bu çalışmalar alfa blokörün yüksek dozlara zorlu titrasyonundan sonra sağlıklı gönüllüler

kullanılarak yapıldığından (bireyle stabil alfa blokör tedavisinde değildir) klinik önemleri sınırlı olabilir.

Stabil tamsulosin veya terazosin tedavisindeki benign prostat hiperplazili (BPH) hastalarda LEVITRA ile etkileşim çalışmaları yürütülmüştür. LEVITRA stabil bir tamsulosin tedavisi zemininde 5, 10 veya 20 mg dozlarında verildiğinde kan basıncında klinik önemi olan bir azalma olmamıştır. LEVITRA 5 mg ile tamsulosin 0.4 mg eşzamanlı olarak verildiğinde 21 hastanın 2'sinde ayakta iken sistolik kan basıncı 85 mm Hg'nin altında olmuştur. LEVITRA 5 mg ve tamsulosin altı saat ara ile verildiğinde 21 hastadan 2'sine ayakta iken sistolik kan basıncı 85 mm Hg'nin altında olmuştur. BPH'li hastalarda yapılan sonraki bir çalışmada LEVITRA 10 mg ve 20 mg ile tamsulosin 0.4 veya 0.8 mg eşzamanlı olarak verildiğinde ayakta iken sistolik kan basıncı 85 mm Hg'nin altında olan olgu yoktur. LEVITRA 5 mg ile terazosin 5 veya 10 mg eşzamanlı olarak verildiğinde 21 hastadan 1'inde semptomatik postüral hipotansiyon meydana gelmiştir. LEVITRA 5 mg ve terazosin 6 saat arayla verildiklerinde, hipotansiyon gözlemlenmemiştir. Dozlar arasındaki zamana karar verilirken bu dikkate alınmalıdır.

Eşzamanlı tedavi yalnızca hasta stabil alfa-blokör tedavisinde iken başlanmalıdır. Stabil alfa-blokör tedavisinde olan hastalarda, LEVITRA önerilen en düşük doz olan 5 mg ile başlanmalıdır. LEVITRA tamsulosin ile herhangi bir zamanda uygulanabilir. LEVITRA diğer alfa-blokörlerle eşzamanlı olarak reçetelendiğinde ayrı zamanlarda verilmesi dikkate alınmalıdır (bakınız Uyarılar ve Önlemler).

Kararlı durum konsantrasyonundaki digoksin (0.375 mg) ile birlikte, 14 gün süreyle günaşırı Vardenafil (20 mg) uygulandığında, farmakokinetik etkileşim bulunmadığı gösterilmiştir. Digoksin ile eş zamanlı uygulamada, vardenafil farmakokinetiğinin değiştiğine yönelik herhangi bir veri bulunmamıştır.

Tek doz maaloks (antacid; magnezyum hidroksit/alüminyum hidroksit), vardenafilin biyoyararlanımını (EAA) ya da doruk konsantrasyonunu ( $C_{maks}$ ) etkilememiştir.

Vardenafilin (20 mg) biyoyararlanımı, H<sub>2</sub>-antagonistleri ranitidin (150 mg, günde 2 defa) ve simetidin (400 mg b.i.d.) tarafından etkilenmemiştir.

Vardenafil (10 mg ve 20 mg), tek başına ya da düşük doz asetilsalisilik asit (2x81 mg tablet) ile kombine halde alındığında, kanama zamanını etkilememiştir.

Vardenafil (20 mg), alkolün (0.5 g/kg vücut ağırlığı) hipotansif etkilerini potansiyalize etmemiştir. Vardenafil farmakokinetiği değişmemiştir.

Faz III popülasyon farmakokinetiği araştırmalarında, asetilsalisilik asit, ACE-inhibitörleri, beta-blokörler, zayıf CYP 3A4 inhibitörleri, diüretikler ve diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların (sülfonilüreler ve metformin) vardenafil farmakokinetiği üzerinde anlamlı etkilerinin bulunmadığı açığa çıkarılmıştır.



### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlar üzerinde ilaç etkileşimleri açısından çalışma yapılmamıştır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Vardenafil çocuklarda kullanılmaz.

## **4.6 - Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi B'dir. Endikasyonunun gereğince vardenafil kadınlarda kullanılmaz.

### **Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)**

Vardenafil kadınlarda kullanılmaz.

### **Gebelik dönemi**

Vardenafil kadınlarda kullanılmaz.

### **Laktasyon dönemi**

Vardenafil kadınlarda kullanılmaz.

### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Vardenafil kadınlarda kullanılmaz.

## **4.7 - Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Hastalar, vardenafile nasıl reaksiyon göstereceğini kontrol etmeden, araç ya da makine kullanımı sırasında vardenafil almamalıdır.

## **4.8 - İstenmeyen etkiler**

Vardenafil, tüm dünyada yürütülen klinik araştırmalar sırasında, 9500'den fazla hastaya uygulanmıştır (Mart 2004 itibarı ile). Vardenafil, genel olarak çok iyi tolere edilmiştir. Yan etkiler genellikle geçicidir, hafif ile orta derece şiddetindedir.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Bütün klinik araştırmalar (advers ilaç reaksiyonları):**

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları, tüm dünyada yapılan bütün klinik araştırmalarda Vardenafil verilen hastalarda bildirilmiştir (Mart 2004 itibarı ile):

Aşağıdaki tablo, tüm dünyada yapılan bütün klinik araştırmalarda hastalarda bildirilen, WHO Kritik Terimleri olan (ciddi hastalık durumları ile ilgili olası ilişki nedeniyle özel itina gösterilmiştir) ya da başka klinik ilgisi olan tüm advers ilaç reaksiyonlarını kapsamaktadır.

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın $\geq \%10$	Yaygın $\geq \%1$ ila $< \%10$	Yaygın olmayan $\geq \%0.1$ ila $< \%1$	Seyrek $\geq \%0.01$ ila $< \%0.1$
İmmün sistem bozuklukları				AŞIRI DUYARLILIK
Psikiyatrik bozukluklar				ANKSİYETE
Sinir sistemi bozuklukları	BAŞAĞRISI	BAŞ DÖNMESİ	UYKU HALİ	SENKOP NÖBET GEÇİCİ GLOBAL AMNEZİ
Göz bozuklukları ve ilgili tetkikler			GÖZYAŞI SALGILAMASINDA ARTIŞ  GÖRME İLE İLGİLİ BOZUKLUK [parlak görme dahil]	GÖZİÇİ BASINCINDA ARTIŞ
Kardiyak bozukluklar ve ilgili tetkikler				ANJİNA PEKTORİS  MİYOKARD İSKEMİSİ
Vasküler bozukluklar ve ilgili tetkikler	YÜZDE KIZARIKLIK [yüzde kızarıklıkla birlikte yanma, sıcak basması, eritem dahil]		HİPERTANSİYON  HİPOTANSİYON  ORTOSTATİK HİPOTANSİYON	
Solunum yolları ile ilgili bozukluklar		NAZAL KONJESYON [mukozal ödem, rinit, burun akıntısı dahil]	DİSPNE  EPİSTAKSİS	LARINKS ÖDEMİ
Gastrointestinal bozukluklar ve ilgili tetkikler		DİSPEPSİ  BULANTI	ANORMAL KARACİĞER FONKSİYON TESTİ [karaciğer enzimlerinde artış, Alanin Aminotransferaz	

			artışı, Aspartat Aminotransferaz artışı]	
			GGTP ARTIŞI	
Deri ve subkutan doku bozuklukları			YÜZDE ÖDEM [yüz şişkinliği dahil]	
			IŞIĞA DUYARLILIK REAKSİYONU	
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu bozuklukları ve ilgili tetkikler			SIRT AĞRISI	KAS SERTLİĞİ
			MİYALJİ	
			KANDA KREATİN FOSFOKİNAZ ARTIŞI	
Üreme sistemi ve meme hastalıkları				EREKSİYONDA ARTIŞ (UZUN SÜRELİ VEYA AĞRILI EREKSİYONLAR)
				PRIAPİZM

Aşağıdaki tablo, tüm dünyada yapılan bütün klinik araştırmalarda hastalarda bildirilen, WHO Kritik Terimleri olmayan advers ilaç reaksiyonlarını kapsamaktadır.

Sistem Sınıfı	Organ	Çok yaygın $\geq \%10$	Yaygın $\geq \%1$ ila $< \%10$	Yaygın olmayan $\geq \%0.1$ ila $< \%1$	Seyrek $\geq \%0.01$ ila $< \%0.1$
Enfeksiyon ve enfestasyonlar					İNFLUENZA [İnfluenza benzeri hastalık dahil]
Psikiyatrik hastalıklar				UYKUSUZLUK	
Sinir sistemi hastalıkları				YANMA DUYGUSU HİPOESTEZİ PARESTEZİ	
Göz bozuklukları (ilgili tetkikler dahil)				KROMATOPSİ (siyanopsi dahil) KONJUNKTİVİT (göz kızarıklığı dahil)	

			GÖZ AĞRISI (gözde iritasyon, gözde anormal hassaslık)  FOTOFOBİ  BULANIK GÖRME	
<b>Kulak ve Labirent Bozuklukları</b>			KULAK ÇINLAMASI  VERTİGO	
<b>Kardiyak Bozukluklar (ilgili tetkikler dahil)</b>			ÇARPINTI  TAŞİKARDİ (Kalp atımının artması dahil)	
<b>Solunum yolları ile ilgili bozukluklar</b>			SİNÜSTE KONJESYON [Sinüs ağrısı dahil]	
<b>Gastrointestinal bozukluklar ve ilgili tetkikler</b>			KARIN AĞRISI [Üst karın ağrısı dahil]  DİYARE  AĞIZ KURULUĞU  GASTRİT  GASTROÖZAFİ GEAL REFLÜ HASTALIĞI  ÖZOFAJİT [Reflü Özofajit dahil]  KUSMA	
<b>Deri ve subkutan doku bozuklukları</b>			HİPERHİDROZ  KAŞINTI  DÖKÜNTÜ	
<b>Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu bozuklukları ve ilgili tetkikler</b>			ARTRALJİ	BOYUN AĞRISI
<b>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</b>				EJAKÜLASYON BOZUKLUĞU [Erken boşalma

				dahil]
<b>Genel bozukluklar ve uygulama yerinin durumu</b>			ASTENİ [Yorgunluk dahil]  GÖĞÜS AĞRISI [Göğüste rahatsızlık dahil]  KENDİNİ KÖTÜ HİSSETME	

**Pazarlama sonrası:**

Vardenafil kullanımı ve cinsel aktivite ile zamansal olarak ilişkili olan miyokard enfarktüsü vakaları bildirilmiştir. Ancak, miyokard enfarktüsünün doğrudan hangi faktöre (vardenafil, cinsel aktivite, önceden mevcut kardiyovasküler hastalık veya bu faktörlerin bir kombinasyonu) bağlı olduğunu saptamak mümkün değildir.

Pazarlama sonrası çalışmalarda, nadiren LEVITRA gibi, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin kullanımı ile zamansal olarak ilişkili olan, kalıcı görme kaybını da içeren görüş azalmasının sebebi, nonarteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION) vakaları bildirilmiştir. Bu hastaların tümünde değil, ancak çoğunda NAION gelişmesine sebep olabilecek, altta yatan düşük çukur/disk oranı, 50 yaşın üzerinde olmak, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi ve sigara gibi, anatomik veya vasküler risk faktörleri mevcuttu. Bu vakaların, direkt olarak PDE 5 inhibitörü kullanımıyla mı, yoksa hastanın altta yatan vasküler risk faktörleriyle veya anatomik bozukluklarla mı, ya da bu faktörlerin veya bilinmeyen başka faktörlerin kombinasyonu ile ilgili olduğunu belirlemek mümkün değildir.

Pazarlama sonrası çalışmalarda, nadiren LEVITRA gibi, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin kullanımı ile zamansal olarak ilişkili olan, görme bozukluğu vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların, direkt olarak PDE 5 inhibitörü kullanımıyla mı, yoksa hastanın altta yatan vasküler risk faktörleriyle mi, ya da diğer faktörlerle mi ilgili olduğunu belirlemek mümkün değildir.

Az sayıdaki pazarlama sonrası araştırmalarda ve klinik çalışmalarda LEVITRA da dahil tüm PDE5 inhibitörleri ile ani sağırılık ya da işitme kaybı bildirilmiştir. Rapor edilen bu olayların, direkt LEVITRA kullanımı ya da işitme kaybı için altta yatan risk faktörleri ya da bu ve diğer faktörlerin bir kombinasyonu ile ilişkili olup olmadığını tespit etmek mümkün değildir.

**4.9 - Doz aşımı ve tedavisi**

Tek doz gönüllü çalışmalarında, vardenafil, günde 80 mg'a kadar olan dozlarda (bu doz dahil) incelenmiştir. İncelenen en yüksek doz bile (günde 80 mg), ciddi advers olaylara yol açmaksızın tolere edilmiştir. Bu durum, 4 hafta süreyle günde 40 mg'lık dozların uygulandığı bir çalışma ile doğrulanmıştır.

40 mg'lık dozlar günde iki kez uygulandığında, şiddetli sırt ağrısı olguları gözlenmiştir. Ancak, kaslara yönelik ya da nörolojik toksisite saptanmamıştır.

Doz aşımı vakalarında, destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Vardenafil plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığı ve idrar ile eliminasyonu önemli düzeyde olmadığı için, renal diyalizis klerensi hızlandırması beklenmez.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 - Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Fosfodiesteraz inhibitörleri

ATC kodu: G04BE09

Etki mekanizması

Penil ereksiyon, korpus kavernozum ve bununla ilişkili arteriyollerdeki düz kasların gevşemesine dayanan, hemodinamik bir süreçtir. Cinsel uyarı sırasında, korpus kavernozumdaki sinir uçlarından nitrik oksit (NO) serbestlenir; bu madde guanilat siklaz enzimini aktive eder ve korpus kavernozumda siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyinde yükselmeye yol açar. Bu durum, daha sonra düz kas gevşemesini tetikler ve penis içine akan kanın artmasını sağlar. Gerçek cGMP düzeyi, bir taraftan guanilat siklaz aracılığıyla sentezlenme hızı ve diğer taraftan cGMP hidrolize edici fosfodiesterazlar (PDE'ler) yoluyla degradasyon hızı ile düzenlenmektedir.

İnsan korpus kavernozumunda en önemli PDE, cGMP-spesifik fosfodiesteraz tip 5'tir (PDE5).

Vardenafil, korpus kavernozumda cGMP'nin degradasyonundan sorumlu enzim olan PDE5'i inhibe ederek, cinsel uyarı üzerine korpus kavernozumda lokal olarak serbestlenen endojen NO'nun etkisini güçlü bir şekilde artırır. PDE5'in vardenafil tarafından inhibisyonu, korpus kavernozum içerisinde cGMP düzeylerinin artmasına yol açar ve bu durum, düz kasta gevşeme ve kanın korpus kavernozum içine akması ile sonuçlanır.

Vardenafil, böylece, cinsel uyarıya karşı gelişen doğal yanıtı potansiyalize eder.

Saflaştırılmış enzim preparatları üzerinde yapılan araştırmalarda, vardenafilin, insan PDE5'ine karşı 0,7 nM'lik bir IC50 değeriyle, PDE5'in çok güçlü ve yüksek ölçüde selektif bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir.

Vardenafilin inhibitör etkisi, PDE5 üzerinde bilinen diğer fosfodiesterazlardan daha potanttir (PDE6'ya göre 15 katın üzerinde, PDE1'e göre 130 katın üzerinde, PDE11'e göre 300 katın üzerinde ve PDE2, 3, 4, 7, 8, 9 ve 10'a göre 1,000 katın üzerinde). Vardenafil in vitro ortamda, izole insan korpus kavernozumunda cGMP artışına neden olarak, kas gevşemesine yol açar.

Bilinci yerinde olan tavşanlarda, vardenafil peniste endojen nitrik oksit sentezine bağımlı ve nitrik oksit vericiler tarafından potansiyalize edilen bir ereksiyona neden olur.

## Erektile cevap üzerine etkileri

Plasebo kontrollü bir Rigiscan çalışmasında, 20 mg vardenafil erkeklerin bazılarında 15 dakika gibi erken bir sürede, penetrasyon için yeterli ereksiyonlar oluşturdu (Rigiscan'de %60 ve daha yüksek rijidite). Bu gönüllülerin vardenafille toplam yanıtı, doz uygulamasından sonraki 25 dakikada, plaseboya kıyasla istatistiki açıdan anlamlı bulunmuştur.

## Klinik çalışmalar

Vardenafil özel popülasyonları içeren bütün majör etkinlik araştırmalarında, erektil fonksiyonda plaseboya kıyasla klinik ve istatistiki açıdan anlamlı bir iyileşme oluşturmuştur.

Bütün araştırmalar bir araya getirildiğinde, vardenafil erektil disfonksiyonu (ED) olan ve birçoğunda başka multipl hastalık tabloları bulunan 7800'den fazla erkek hastaya uygulanmıştır. 2500'den fazla sayıda hasta, vardenafil ile 6 ay ya da daha uzun süreyle tedavi edilmiştir. Bu hastaların 900'ü 1 yıl ya da daha uzun süreyle tedavi edilmiştir.

Bir global değerlendirme sorusu (GDS) üzerine kurulu, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir sabit doz araştırmasında, vardenafil 6. ayda plasebo almakta olan hastaların %28'ine kıyasla; 5 mg, 10 mg, ve 20 mg almakta olan hastaların sırasıyla %65, %80, ve %85'inde ereksiyonları iyileştirmiştir.

Özel popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalar dahil major etkinlik araştırmalarından edinilen veriler biraraya getirildiğinde, ilk dozda başarılı bir penetrasyon sağlayabilen hastaların oranı, plaseboda %37, 10 mg ile %68 ve 20 mg ile %70 bulunmuştur. İlk dozda başarılı bir penetrasyon sağlayan hastalar arasında, 10 mg ve 20 mg vardenafil almakta olan hastalar, 3 ay süreli bir çalışma dönemi içinde daha sonraki bütün denemelerinde sırasıyla ortalama olarak %86 ve %90 oranında başarılı yanıt vermişlerdir. Vardenafil, alt-gurup analizlerinde belirlendiği gibi, başlangıçtaki şiddet derecesi, etiyojji (organik, psikojenik ve karma), ED'nin süresi, etnik köken ve yaş önemli olmaksızın, hastalar üzerinde etkili bulunmuştur.

## Radikal prostatektomi geçirmiş erektil disfonksiyon hastaları

Prospektif, sabit dozlu, plasebo kontrollü, çift kör bir araştırmada (n= 427), vardenafil prostatektomi geçirmiş olan hastalarda, erektil fonksiyonu klinik ve istatistiki açıdan anlamlı derecede iyileştirmiştir. İncelenen 10 mg ve 20 mg dozlarında, erektil fonksiyon alan skoru, penetrasyon için yeterli bir ereksiyon elde etme oranı, ereksiyonun başarılı bir cinsel birleşme için yeterli sürece devam ettirilmesi oranı ve sertlik, bütün zaman dilimlerinde plaseboya kıyasla anlamlı olarak daha fazla iyileşmiştir. Üçüncü ayda, GDS temelinde erektil fonksiyon yanıt oranlarında iyileşme, plasebo ile %13 iken, 10 mg ile %59 ve 20 mg ile %65 bulunmuştur. Üç aylık tedaviyi tamamlamış, bilateral sinir koruyucu prostatektomi hastaları alt-gurubunda, GDS'ye dayalı yanıt oranları, plasebodaki %12'ye kıyasla, 10 mg ile %60 ve 20 mg ile %71 bulunmuştur (p<0.0001).

## Diabetes mellitus hastaları

Diabetes mellituslu hastalar ile yürütülen prospektif, sabit dozlu, plasebo kontrollü, çift kör bir araştırmada (n= 439), vardenafil erektil fonksiyonu klinik ve istatistiki açıdan anlamlı olarak iyileştirmiştir. 10 mg ve 20 mg dozlarında, üç aylık tedavi boyunca, bütün zaman dilimlerinde, plaseboya kıyasla, erektil fonksiyon alan skoru, penetrasyon için yeterli bir ereksiyon elde etme oranı, ereksiyonun başarılı bir cinsel birleşme için yeterli sürece devam ettirilmesi oranı ve sertlik konularında, anlamlı ölçüde iyileşme sağlamıştır. Tipik olarak tedaviye daha dirençli bu popülasyonda, üç aylık tedaviyi tamamlamış hastalar arasında, ereksiyonda iyileşmeye yönelik GDS'ye dayalı yanıt oranları, plaseboda %13 iken, 10 mg ile %57, 20 mg ile ise %72 bulunmuştur (p<0.0001).

Aktif tedavi gurubundaki hastalarda, körlemeli aktif vardenafil tedavisine toplam 6 ay süreyle devam edilmiştir. Bu hastalar, 10 mg ve 20 mg için sırasıyla, %66'lık ve %74'lük bir yanıt oranı göstermişlerdir.

## Omurilik yaralanması olan hastalar

ED sekonder ile travmatik omurilik yaralanması olan hastalarda, vardenafil, plasebo kontrollü, çift körlü ve esnek dozlu bir klinik çalışmada, erektil fonksiyonda klinik açıdan anlamlı ve istatistiksel açıdan önemli bir gelişme göstermiştir. Eretil fonksiyon alanı skorunda, plaseboya kıyasla başarılı bir ilişki sağlayacak uzunlukta ve penis sertliğinde ereksiyon olma ve korumada önemli gelişmeler gösterilmiştir. Normal IIEF alanı skoruna ( $\geq 26$ ) dönen hasta sayısı plaseboda % 9 iken vardenafilde % 53'tür. Ereksiyon olma ve koruma kabiliyetinde cevap oranları, 3 aylık tedaviyi tamamlayan hastalarda, placebo için % 41 ila % 22'yken vardenafil için % 76 ila % 59'dur (p<0,001); bu oranlar klinik ve istatistiksel açıdan önemlidir. Tedaviye tipik olarak daha dirençli olan bu popülasyonda, GAQ'a dayalı olarak ereksiyon gelişmesindeki cevap oranları, 3 aylık çalışmayı tamamlayan hastalarda plasebo için % 26 iken vardenafil için % 83'tür.

## Görme üzerine etkisi

Spesifik bir klinik araştırmada, 40 mg'lık bir vardenafil dozunda (önerilen maksimum günlük dozun iki katı) görsel fonksiyonların değerlendirilmesinde, vardenafilin görme keskinliği, görme alanları, intraoküler basınç, ERG latensi, fundoskopî ve slit-lamba bulguları üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı açığa çıkarılmıştır. Hastaların bir alt-gurubunda, doz uygulamasından 1 saat sonra, mavi/yeşil aralığı ve mor aralığında hafif ve geçici bir renk ayırımı bozukluğu olduğu görülmüştür. Bu değişiklikler 6. saatte düzelmiştir ve 24. saatte hiçbir değişiklik bulunmamıştır. Bu hastaların büyük çoğunluğunda herhangi bir subjektif görsel semptom ortaya çıkmamıştır.

Başka bir çift körlü, plasebo kontrollü klinik çalışmada, en az 15 doz 20 mg vardenafil, plaseboya karşı, 8 hafta boyunca uygulanmıştır (n=52 erkek, 32 hasta (%62) çalışmayı tamamlamıştır). Doz işleminden 2, 6 ve 24 saat sonra ERG ve FM-100 testiyle retinal fonksiyon ölçülmüştür. . Bu çalışma hastaların



%10'undan fazlasında meydana gelebilecek retinal fonksiyon testlerini saptamak üzere dizayn edilmiştir. Vardenafil plaseboya kıyasla sağlıklı erkeklerde klinik açıdan önemli bir retinal etki göstermemiştir. Çalışmada vardenafil kullanan iki hastada geçici siyanopsi rapor edilmiştir.

Yürütülen başka araştırmalarda, 31 gün süreyle 10 mg ile 40 mg arası dozlarda günlük vardenafil kullanımı, görme keskinliği, intraoküler basınç ya da fundoskopi veya slit-lamba muayenesindeki bulgularda herhangi bir değişiklik ile ilişkili bulunmamıştır.

Kan basıncı ve kardiyak parametreler üzerine etkileri

QT uzaması

44 sağlıklı gönüllü bireyi içeren ayrı bir pazarlama sonrası çalışmasında, 10 mg'lık vardenafil veya 50 mg'lık sildenafil tekli dozları, karşılaştırılabilir QT etkisine sahip bir ilaç olan 400 mg'lık gatifloksasinle eşzamanlı olarak birlikte uygulanmıştır. Vardenafil ve sildenafil, tek başlarına her iki ilaca kıyasla ilave bir Fridericia QTc etkisi (vardenafil: 4msn, sildenafil: 5msn) göstermiştir. Bu QT değişikliklerinin klinik etkisi bilinmemektedir (bkz "Kullanım için Özel Uyarılar ve Özel Önlemler").

Vardenafil 10 mg ve 20 mg ile yürütülen plasebo kontrollü klinik farmakoloji araştırmalarında, sırtüstü yatar durumdaki sistolik ve diyastolik kan basınçlarındaki ortalama maksimum düşmeler, plasebo ile karşılaştırıldığında ihmal edilebilir düzeyde olmuştur. Dakika başına kalp atım sayısında yalnızca küçük bir kompensatuar artış görülmüştür.

Tek doz şeklinde, 80 mg'a kadar (önerilen maksimum günlük dozun dört katı) uygulanan Vardenafil dozları, sağlıklı gönüllülerin EKG'lerinde klinik açıdan anlamlı etkiler oluşturmamıştır.

10 mg ve 80 mg vardenafilin QT aralığı üzerindeki etkisi, 45-60 yaşlarında, 59 sağlıklı erkek üzerinde yapılan tek doz, çift kör, randomize, plasebo kontrollü ve aktif kontrollü (400 mg moksifloksasin) çapraz bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya, aynı sınıftan, yaklaşık olarak eşit güçteki terapötik dozlarda başka bir ilaç da (sildenafil 50 mg ve moksifloksasin 400 mg) dahil edilmiştir. QT aralığı, doz uygulamasından 1 saat sonra ölçülmüştür. Çünkü bu zaman noktası, doruk vardenafil konsantrasyonuna ulaşmak için gereken ortalama süreye yakındır. LEVITRA'nın 80 mg'lık dozu (önerilen en yüksek dozun dört katı) seçilmiştir. Çünkü bu doz, düşük LEVITRA dozu (5 mg) ve günde 2 defa 600 mg ritonavirin birlikte uygulanması sonucunda gözlenen plazma konsantrasyonlarını vermektedir. Çalışılan CYP3A4 inhibitörleri arasında, vardenafil ile en önemli ilaç-ilaç etkileşimine yol açan ritonavirdir. Aşağıdaki tablo , doz uygulamasından bir saat sonra, değişik düzeltme yöntemleri ile (Fridericia ve lineer bireysel düzeltme yöntemi) düzeltilmiş ortalama QT aralığı (QTc) ve düzeltilmemiş ortalama QT üzerindeki etkiyi özetlemektedir. Herhangi bir düzeltme yönteminin diğerinden daha geçerli olduğuna ilişkin bir veri yoktur.

Doz uygulamasından 1 saat sonra, plaseboya kıyasla, ortalama QT ve QTc eşik değerlerinde milisaniye (msn) cinsinden, kalp hızı üzerindeki etkiyi düzeltmek için değişik metodolojilerle saptanan değişiklikler (%90 CI)

İlaç / Doz	Kalp Atış Hızı (atış/dak.)	Düzeltilmemiş QT (msn)	Fridericia QT Düzeltmesi (msn.)	Bireysel QT Düzeltmesi (msn.)
Vardenafil 10 mg	5 (4, 6)	-2 (-4, 0)	8 (6, 9)	4 (3, 6)
Vardenafil 80 mg	6 (5, 7)	-2 (-4, 0)	10 (8, 11)	6 (4, 7)
Moksifloksasin*400 mg	2 (1, 3)	3 (1, 5)	8 (6, 9)	7 (5, 8)
Sildenafil 50 mg	4 (3, 5)	-2 (-4, 0)	6 (5, 8)	4 (2, 5)
Sildenafil 400 mg	5 (4, 6)	-1 (-3, 1)	9 (8, 11)	5 (4, 7)

Moksifloksasin beklenen 5-10 msn'lik uzamaya neden olmuştur. Bu, çalışmanın gerekli duyarlılığa sahip olduğunu gösterir. Vardenafil ve sildenafilin terapötik ve supratrapötik dozları, düzeltilmemiş QT'de benzer düşümlere, fakat QTc aralığında artışlara yol açmıştır. Bununla birlikte, bu çalışma, ilaçlar ya da doz seviyeleri arasında direkt istatistiksel karşılaştırmalar yapmak üzere tasarlanmamıştır. Bu değişikliklerin gerçek klinik etkisi bilinmemektedir.

#### Sperm motilitesi ve morfolojisi üzerine etkileri

Spesifik bir klinik araştırmada, 20 mg'lık tek, oral vardenafil dozları, sperm motilitesi ya da morfolojisi, veya erkek reproduktif fonksiyonlarının göstergesi olan bir dizi parametre üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir. Sağlıklı deneklerin semenlerinde, doz uygulamasından 90 dakika sonra yapılan vardenafil ölçümlerine dayalı olarak, hastaların semeninde uygulanan dozun % 0.00012'sinden daha fazlası bulunmamıştır.

6 ay boyunca 20 mg vardenafil günlük dozlu, plasebo kontrollü bir çalışmada, insanların sperm konsantrasyonu, sayısı, motilitesi veya morfolojisi üzerinde klinik açıdan geçerli bir etki bulunmamıştır. Bununla birlikte, vardenafilin testosteronun serum seviyeleri, lüteinleştirici hormon veya folikül uyarıcı hormon üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

## 5.2 - Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

Vardenafil, oral uygulamadan sonra hızla emilir. On beş dakika gibi kısa bir sürede,  $C_{maks}$  düzeyine ulaşır; aç karnına alındığında, uygulamaların %90'ında 30 ile 120 dakikada (medyan 60 dakika)  $C_{maks}$  düzeylerine ulaşılır.

Yüksek ilk-geçiş etkisi nedeniyle, ortalama mutlak oral biyoyararlanım %15 civarındadır.

Oral uygulama sonrasında Vardenafil EAA ve  $C_{maks}$  değerleri, önerilen doz aralığında (5-20 mg) doz ile hemen hemen orantılı olarak artar.

Vardenafil yağ içeriği yüksek bir öğün (%57 oranında yağ içeren) ile alındığında, absorpsiyon oranı azalır, medyan  $t_{max}$  değeri 60 dakika artar ve  $C_{maks}$  değeri ortalama %20 azalır. Vardenafil EAA değeri etkilenmez. Normal bir öğünden sonra (%30 yağ içeren), vardenafil farmakokinetik parametreleri ( $C_{maks}$ ,  $t_{maks}$ , ve EAA) hiçbir şekilde etkilenmemiştir.

Bu sonuçlara dayalı olarak, vardenafil yiyeceklerle birlikte ya da tek başına alınabilir.

### Dağılım:

Vardenafilin kararlı durumda ortalama dağılım hacminin ( $V_{ss}$ ) 208 L olması, dokulara dağıldığını gösterir.

Vardenafil ve dolaşımda bulunan majör metaboliti (M1) plazma proteinlerine yüksek ölçüde bağlanır (ana ilaç ya da M1 için %95 civarında). Bu protein bağlanması geri dönüşümlüdür ve toplam ilaç konsantrasyonlarından bağımsızdır.

Doz verildikten 90 dakika sonra sağlıklı deneklerin semenlerinde yapılan ölçümler esas alındığında, hastaların semeninde uygulanan dozun % 0.00012'sinden daha fazlası bulunmamıştır.

### Biyotransformasyon:

Vardenafil, sitokrom P450 (CYP) izoform 3A4 yoluyla ve kısmen CYP3A5 ve CYP2C9 izoformlarının katkısıyla, esas olarak hepatik enzimler tarafından metabolize edilir.

Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü ( $t_{1/2}$ ) 4-5 saat civarındadır.

İnsanlarda dolaşımda bulunan majör metaboliti (M1), vardenafilin piperazin bölümünde desetilasyon sonucu oluşur ve daha ileri metabolik değişimlere uğrar. M1 metabolitinin plazma eliminasyon yarılanma ömrü, vardenafil ile karşılaştırılabilir şekilde, yaklaşık 4 saattir.

M1'in bir bölümü, glukuronid konjugatı (glukuronik asit) halinde sistemik dolaşımda bulunur.

Glukuronize olmamış M1'in plazma konsantrasyonu, ana bileşiminin %26'sı civarındadır. M1 metaboliti, vardenafilinkine benzer fosfodiesteraz selektif bir profile sahiptir; PDE5 için in vitro ortamda vardenafile kıyasla yaklaşık %28'i ölçüsünde inhibitör potense sahiptir; bu değerler ilacın etkinliğine yaklaşık %7 civarında bir katkı sağlar.

#### Eliminasyon:

Vardenafilin total vücut klerensi 56 l/saat'tir ve terminal yarılanma ömrü 4 -5 saat civarındadır.

Oral uygulama sonrasında, vardenafil esas olarak feçes (uygulanan oral dozun yaklaşık %91 - 95'i) ve çok daha az bir oranda idrar yoluyla (uygulanan oral dozun yaklaşık %2 - 6'sı), metabolitleri şeklinde atılır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek yetmezliği:

Hafif (Kreatinin klerensi > 50 - 80 ml/dak) - orta (Kreatinin klerensi > 30 - 50 ml/dak) böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, vardenafil farmakokinetiği, böbrek fonksiyonları normal olan kontrol grubundakine benzer bulunmuştur. Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan (Kreatinin klerensi < 30 ml/dak) gönüllülerde, böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan normal gönüllülere kıyasla, ortalama EAA değeri %21 artmış ve ortalama  $C_{maks}$  değeri %23 azalmıştır. Kreatinin klerensi ve vardenafilin plazma değerleri (EAA ve  $C_{maks}$ ) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir.

Vardenafilin diyaliz gereksiniminde olan hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir.

#### Karaciğer yetmezliği:

Hafif ile orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh A ve B), vardenafil klerensi karaciğerdeki bozukluğun derecesiyle orantılı olarak azalmıştır.

Hafif karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh A), vardenafil EAA ve  $C_{maks}$  değerleri, sağlıklı kontrol deneklerine kıyasla, 1.2 kat artmıştır (EAA %17 ve  $C_{maks}$  %22 oranında).

Orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh B), sağlıklı kontrol deneklerine kıyasla, vardenafil EAA değeri 2.6 kat (%160) ve  $C_{maks}$  değeri 2.3 kat (%130) artmıştır..

Vardenafilin şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir.

#### Yaşlılar:

Sağlıklı yaşlı gönüllülerde (65 yaş ve üzeri) Vardenafil'in hepatik klerensi, daha genç yaştaki (45 yaş ve altı) gönüllülerdekine kıyasla düşük bulunmuştur. Ortalama olarak, yaşlı erkeklerin genç erkeklerden %52 daha yüksek bir EAA değerine sahip olduğu görülmüştür; bu düzey, klinik araştırmalarda gözlenen değişkenlik sınırları içerisinde. Plasebo kontrollü klinik araştırmalarda, yaşlı ve genç denekler arasında güvenilirlik ve etkinlik açısından farklılık gözlenmemiştir.

### 5.3 - Klinik öncesi güvenlik verileri

Konvansiyonel güvenlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksitesite, karsinojenisite ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı klinik öncesi verilerde, insanlara yönelik herhangi bir spesifik tehlike ortaya çıkmamıştır.

Akut toksitesite çalışmalarında, sıçanlarda LD<sub>50</sub> düzeyi 190 mg/kg bulunmuştur. Işık mikroskobu ve elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda ve oftalmolojik araştırmalarda hiçbir okülotoksik etki ortaya çıkmamıştır. Kronik toksitesite çalışmalarında NOEL düzeyi erkek sıçanlarda günde 3 mg/kg vücut ağırlığı ve köpeklerde günde 3 mg/kg vücut ağırlığı bulunmuştur. Deney hayvanlarında gözlenen toksitesiteler, önde gelen toksikolojik bulguların, PDE5 inhibitörleri için bilindiği şekilde, kardiyovasküler etkiler olduğunu göstermiştir. Sıçanlarda pankreas, ekzokrin bezler ve tiroide saptanan toksikolojik bulgular, bir fosfodiesteraz inhibitörünün farmakolojik özelliklerinden beklenebilecek niteliktedir ve farelerde ya da köpeklerde gözlenmemiştir.

#### **Karsinojenisite:**

Vardenafil, sıçanlara ve farelere, 24 ay süreyle, insanlarda önerilen 20 mg'lık maksimum dozun sırasıyla 225 katı (sıçanlar) ve 450 katı (fareler) dozlarda uygulandığında karsinojenik değildir (hesaplama 60 kg'lık bir erkek vücut ağırlığı esas alınarak yapılmıştır). Sıçanlar ve farelerde elde edilen EAA cinsinden maruz kalma miktarı, insanlarda önerilen 20 mg'lık maksimum doz ile elde edilen maruziyetin 360 katından (erkek sıçanlar), ve 25 katından (erkek fareler) daha fazla olmuştur.

#### **Üreme toksikolojisi:**

Sıçanlarda ve tavşanlardaki üreme çalışmalarında, oral vardenafil uygulamasından sonra fertilitite ve embriyolojik gelişmeye yönelik advers etki bulunmamıştır.

## **Mutajenite:**

İn vitro (Ames, HPRT, Sit. in vitro) ve in vivo (MNT) ortamlarda Vardenafil için, genotoksik/mutajenik aktiviteye yönelik herhangi bir gösterge bulunmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK BİLGİLER**

### **6.1 - Yardımcı maddelerin listesi:**

- Krosprovidon
- Magnezyum stearat
- Mikrokristalize selüloz
- Kolloidal silikon dioksit, anhidr
- Makrogol 400
- Hipromelloz
- Titanyum dioksit
- Sarı demir III oksit
- Kırmızı demir III oksit

### **6.2 - Geçimsizlikler**

Belirtilmemiştir.

### **6.3 - Raf ömrü**

36 ay

### **6.4 - Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5 - Ambalajın niteliği ve içeriği**

PP / Alu-blister ambalajlarda 2 veya 4 tablet.

### **6.6 - Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Bayer HealthCare AG, Almanya lisansı ile,  
Bayer Türk Kimya San .Ltd. Şti.  
Çakmak Mah. Balkan Cad. No: 53 34770 Ümraniye-İstanbul  
Tel: (0216) 528 36 00 Faks: (0216) 528 37 40

## **8. RUHSAT NUMARASI**

115/66

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 06.02.2004

Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-