

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 vardenafil içermektedir (23.705 mg vardenafil monohidroklorür trihidrat).

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir yüzünde Bayer logosu, diğer yüzünde 20 ifadesi bulunan turuncu renkte, yuvarlak film kaplı 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, yaklaşık 25-60 dakika önce alınan bir adet LEVITRA 10 mg film kaplı tablet'tir.

Alınan doz, etkililik ve tolerabiliteye dayalı olarak, LEVITRA 20 mg'a (20 mg'lık bir film kaplı tablet) çıkarılabilir ya da bir adet LEVITRA 5 mg'a (5 mg'lık bir film kaplı tablet) düşürülebilir.

Önerilen günlük maksimum doz bir adet LEVITRA 20 mg film kaplı tablet'tir.

Klinik çalışmalarda LEVITRA'nın cinsel aktiviteden 4-5 saat öncesinde alındığında da etkili olacağı gösterilmiştir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen maksimum doz sıklığı, günde bir kez uygulamadır.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

LEVITRA yiyeceklerle birlikte ya da tek başına alınabilir. Fazla yağlı yemeklerle birlikte alındığında etkinin başlaması gecikebilir. Tedaviye doğal bir yanıtın alınabilmesi için, cinsel uyarı gereklidir (bakınız "5.1 Farmakodinamik Özellikler").

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

Hafif (kreatinin klerensi (CrCl) > 50-80 ml/dak) ve orta (kreatinin klerensi (CrCl) > 30-50 ml/dak) böbrek yetmezliği olan hastalarda, herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 ml/dk.) başlangıç dozu 5 mg olarak düşünülmelidir. Tolere edilebilirlik ve etkililiğe dayalı olarak, doz, 10 mg ve 20 mg'a yükseltilebilir.

Vardenafilin diyaliz gereksinimi olan hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir (bkz. "5.2 Farmakokinetik Özellikler").

Karaciğer yetmezliği:

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 azaldığından, başlangıç dozu olarak bir adet 5 mg LEVITRA film kaplı tablet önerilir. Doz, daha sonra, tolerabilite ve etkililiğe dayalı olarak, maksimum doz olan bir adet LEVITRA 10 mg film kaplı tablet'e çıkarılabilir.

Vardenafilin şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir (bkz. "5.2 Farmakokinetik Özellikler").

Pediyatrik popülasyon (çocuklar ve adölesanlar):

LEVITRA, çocuklarda kullanılmaz.

Geriyatrik popülasyon (65 yaşın üzerinde):

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Maksimum doz olan 20 mg vardenafilin tolere edilebilirliği yaşlı hastalarda (\geq 65 yaş) daha düşük olabilir.

Eş zamanlı olarak alfa-blokör kullanan hastalar:

Alfa-blokörlerin ve vardenafilin vazodilatör etkileriyle uyumlu biçimde, LEVITRA ile alfa-blokörlerin eşzamanlı kullanımı bazı hastalarda semptomatik hipotansiyona yol açabilir. Yalnızca hastanın alfa-blokör tedavisinde stabil olduğu durumlarda eşzamanlı tedaviye başlanmalıdır (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

LEVITRA tamsulosin ya da alfuzosin ile birlikte herhangi bir zamanda uygulanabilir. Terazosin ve diğer alfa-blokörlerle LEVITRA eşzamanlı olarak reçetelendiğinde, dozlar arasında uygun bir zaman aralığı gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Optimize edilmiş bir vardenafil dozu almakta olan hastalarda alfa-blokör tedavisine en düşük dozda başlanmalıdır. Alfa-blokör dozunun kademeli olarak artırılması, vardenafil gibi PDE5 inhibitörü kullanan hastalarda kan basıncının daha fazla düşmesiyle bağlantılı olabilir.

Eş zamanlı olarak CYP 3A4 inhibitörleri kullanan hastalar

Bazı orta düzey veya güçlü P450 (CYP) 3A4 inhibitörlerini örneğin ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, indinavir, greyfurt suyu, eritromisin ve klaritromisin kullanan hastalarda, LEVITRA dozajının ayarlanması gerekebilir (bkz. “4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” ve “4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”).

Günlük dozun 200 mg veya altında olduğu sitokrom P450 (CYP) 3A4 sisteminin kuvvetli inhibitörleri olan ketokonazol veya itrakonazol ile eşzamanlı kullanımda, maksimum doz bir adet LEVITRA 5 mg film kaplı tablet'i aşmamalıdır. LEVITRA, günlük 200 mg'dan yüksek ketokonazol veya itrakonazol dozlarıyla birlikte alınmamalıdır.

Sitokrom P450 (CYP) 3A4 sisteminin inhibitörleri olan eritromisin veya klaritromisin ile eşzamanlı kullanımda, maksimum doz bir adet LEVITRA 5 mg film kaplı tablet'i aşmamalıdır (bkz. “4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” ve “4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”).

CYP 3A4 sisteminin çok güçlü inhibitörleri olan indinavir ve ritonavir gibi HIV (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir. (bkz. “4.3 Kontrendikasyonlar”, “4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” ve “4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”).

Tablo 1: CYP 3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı olarak kullanılan LEVITRA film kaplı tabletler için doz talimatları

Kombinasyon	Maksimum Levitra dozu (film-kaplı tabletler)	Zaman aralığı
Ketokonazol		
Günde > 200 mg	Kullanılmamalıdır	-
Günde ≤ 200 mg	5 mg	24 saat içinde
İtrakonazol		
Günde > 200 mg	Kullanılmamalıdır	-
Günde ≤ 200 mg	5 mg	24 saat içinde
Eritromisin	5 mg	24 saat içinde
Klaritromisin	5 mg	24 saat içinde
İndinavir	Kontrendikedir	-
Ritonavir	Kontrendikedir	-

4.3 - Kontrendikasyonlar

Etkin madde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

PDE5 inhibitörleri, nitrik oksit / cGMP (siklik guanozin monofosfat) yolu üzerindeki PDE inhibisyonu etkileri ile uyumlu olarak, nitratların hipotansif etkilerini potansiyalize edebilirler. Bu nedenle, LEVITRA, nitratlar ya da nitrik oksit vericileri ile eş zamanlı tedavi görmekte olan hastalarda kontrendikedir (bakınız “4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”).

Aşağıdaki hasta alt gruplarında vardenafilin güvenliliği araştırılmamıştır ve bu nedenle bu hastalarda daha fazla bilgi elde edilene kadar kullanımı kontrendikedir:

- Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C)
- Diyaliz gereksinimi olan ileri böbrek yetmezliği
- Hipotansiyon (kan basıncı <90/50 mmHg)
- Yeni geçirilmiş inme ya da miyokard enfarktüsü (son 6 ay içerisinde)
- Stabil olmayan anjina ve bilinen herediter dejeneratif retinal bozukluklar (retinitis pigmentosa gibi).

Kuvvetli CYP 3A4 inhibitörleri oldukları için, indinavir ya da ritonavir gibi HIV proteaz inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (bakınız “4.2 Pozoloji ve uygulama şekli” ve “4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”).

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 düşümlere yol açabilen vazodilatör özellikleri vardır. Sol ventriküler çıkış yolu obstrüksiyonu (örneğin; aort stenozu ve idiyopatik hipertrofik subaortik stenoz) olan hastalar, vazodilatör ilaçların PDE5 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 ve supraterapötik dozları sırasıyla 10 mg ve 80 mg, QTc aralığında artışlara neden olmuştur (bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler). 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. 5.1 Farmakodinamik Özellikler). LEVITRA'nın reçetelendirilmesi ile ilgili kararlarda bu gözlemler, bilinen QT uzaması geçmiş 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 LEVITRA 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.

LEVITRA'nın, erektil disfonksiyonda kullanılan diğer tedaviler ile kombinasyonunun güvenlilik ve etkililiği incelenmemiştir. Bu nedenle, böyle kombinasyonlar önerilmemektedir.

Aşağıdaki durumların mevcut olduğu hasta alt gruplarında LEVITRA'nın güvenliliği incelenmemiştir. Bu nedenle de, daha fazla bilgi edinilinceye kadar kullanımı önerilmemektedir:

- ciddi 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 dahil PDE5 inhibitörlerinin kullanımıyla bağlantılı olarak geçici görme kaybı ve non-arteritik iskemik optik nöropati (NAION) bildirilmiştir. Ani görme kaybı meydana geldiğinde hastaya LEVITRA kullanımını kesmesi ve derhal bir doktora başvurması tavsiye edilmelidir (bkz. "4.8 İstenmeyen Etkiler").

Sitokrom P450 3A4 (CYP 3A4) sisteminin orta düzey veya kuvvetli inhibitörleri olan ketokonazol, itrakonazol, indinavir, ritonavir, eritromisin, klaritromisin veya greylfurt suyu ile eş zamanlı olarak kullanıldığında, plazma vardenafil düzeylerinde belirgin artışlar beklenebilir. LEVITRA'nın 200 mg'dan yüksek ketokonazol ve itrakonazol dozlarıyla birlikte kullanımında, maksimum doz bir adet 5 mg LEVITRA film kaplı tablet'i geçmemelidir. LEVITRA, 200 mg'dan yüksek ketokonazol ve itrakonazol dozlarıyla birlikte alınmamalıdır (bkz. "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli" ve "4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri"). Eritromisin veya klaritromisin ile eş zamanlı kullanımda, maksimum doz bir adet 5 mg LEVITRA film kaplı tablet'i geçmemelidir.

CYP 3A4 sisteminin çok güçlü inhibitörleri olan indinavir ve ritonavir ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli", "4.3 Kontrendikasyonlar ve "4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri").

Yalnızca hastanın alfa-blokör tedavisinde stabil olduğu durumlarda eşzamanlı tedaviye başlanmalıdır (bkz. "4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri"). Alfa-blokör tedavisinde stabil olan hastalarda, LEVITRA'nın önerilen en düşük başlangıç dozuyla başlanmalıdır. LEVITRA tamsulosin ya da alfuzosin ile birlikte herhangi bir zamanda uygulanabilir. Terazosin ve diğer alfa-blokörlerle LEVITRA eşzamanlı olarak reçetelendiğinde, dozlar arasında uygun bir zaman aralığı gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır. Optimize edilmiş bir vardenafil dozu almakta olan hastalarda alfa-blokör tedavisine en düşük dozda başlanmalıdır. LEVITRA gibi PDE5 inhibitörü kullanan hastalarda alfa-blokör dozunun kademeli olarak artırılması, kan basıncının daha fazla düşmesiyle bağlantılı olabilir.

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

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

Maksimum doz olan LEVITRA 20 mg'in tolere edilebilirliği, yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) daha düşük olabilir (bkz. "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli" ve "4.8 İstenmeyen etkiler").

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

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) LEVITRA'nın 10 mg'lık dozu 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, LEVITRA'nın 20 mg'lık dozu, nitrogliserinden 24 saat önce alınınca saptanmamıştır.

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

Ancak, vardenafilin, nitratlar ile birlikte hastalara verildiğindeki potansiyel hipotansif etkileri hakkında bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, eş zamanlı kullanımları kontrendikedir (bkz. "4.3 Kontrendikasyonlar").

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 LEVITRA'nın 20 mg'lık dozu 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 LEVITRA'nın 5 mg'lık dozu ile birlikte uygulandığında, vardenafil EAA değerinde 4 kat (%300) ve C_{maks} değerinde 3 kat (%200) artışa neden olmuştur.

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

LEVITRA'nın 10 mg'lık dozunun, 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), LEVITRA'nın 5 mg'lık dozu ile aynı anda uygulandığında, vardenafil C_{maks} değerinde 13 kat ve EAA_{0-24} değerinde 49 kat artışa yol açmıştır. Etkileşim, LEVITRA'nın 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, eritromisin, klaritromisin veya ritonavir gibi orta düzey veya güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı kullanım, vardenafil plazma düzeylerinde belirgin artış oluşturabilir.

200 mg'dan yüksek ketokonazol ve itrakonazol dozları ile kombinasyon halinde kullanımda bir adet LEVITRA 5 mg film kaplı tablet'lik maksimum doz aşılmamalıdır. Vardenafil, 200 mg'dan yüksek ketokonazol ve itrakonazol dozlarıyla birlikte alınmamalıdır (bkz. "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" ve "4.2 Pozoloji ve kullanım şekli").

Eritromisin veya klaritromisin ile kombinasyon halinde kullanılırsa maksimum doz bir adet LEVITRA 5 mg film kaplı tablet'i aşmamalıdır (bkz "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

CYP 3A4 sisteminin çok güçlü inhibitörleri olan indinavir ve ritonavir ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli"), "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri", "4.3 Kontrendikasyonlar").

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 LEVITRA ile etkileşim çalışmaları yürütülmüştür.

Tamsulosin veya terazosin alfa-blokörlerinin 14 gün veya daha kısa sürede yüksek dozlara zorlanmış titrasyonundan sonra LEVITRA uygulanan belirli sayıdaki sağlıklı gönüllülerde bazı olgularda semptomatik olmak üzere hipotansiyon bildirilmiştir.

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.

Terazosinle tedavi edilen bireyler arasında hipotansiyon ve ayakta ≤ 85 mm Hg sistolik kan basıncı, dozların 6 saat ile ayrı Cmaks değerinde uygulanmasına kıyasla Cmaks değerine erişmek için vardenafil ve terazosin eşzamanlı verildiğinde daha sık gözlemlenmiştir. Bu çalışmalar alfa blokörün yüksek dozlara zorlanmış titrasyonunun ardından sağlıklı gönüllülerle yürütüldüğünden klinik açıdan sınırlı anlamlılığa sahiptirler.

Stabil tamsulosin, terazosin veya alfuzosin tedavisindeki benign prostat hiperplazili (BPH) hastalarda LEVITRA ile üç etkileşim çalışmaları yürütülmüştür. LEVITRA 5 mg veya 10 mg, alfuzosin dozlamasından dört saat sonra uygulanmıştır. Dört saatlik dozlama aralığı maksimum potansiyel etkileşimi ortaya çıkarmak için seçilmiştir.

Alfuzosinden 4 saat sonra vardenafil dozlamasının ardından 10 saatlik aralık boyunca kan basıncında klinik olarak anlamlı hiçbir ortalama maksimum ilave azalma gözlenmemiştir. Biri LEVITRA 5 mg ve diğeri LEVITRA 10 mg film kaplı tabletle dozlanan iki hasta, başlangıca göre ayakta sistolik kan basıncında >30 mm Hg'lik azalmalar yaşamıştır. Bu çalışma sırasında <85 mm Hg değerinde ayakta sistolik kan basıncı örneği gözlenmemiştir. Biri plaseboya, ikisi LEVITRA 5 mg ve biri LEVITRA 10 mg film kaplı tabletle dozlanan dört hasta baş dönmesi bildirmiştir. Bu sonuçlara dayanarak alfuzosin ve LEVITRA ile dozlama arasında zaman aralığı gerekli değildir.

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. Bu sonuçlara istinaden tamsulosin ve LEVITRA arasında dozlar arasında zaman aralığı bırakılması gerekli değildir. LEVITRA 5 mg ile terazosin 5 veya 10 mg eşzamanlı olarak verildiğinde 21 hastadan 1'inde semptomatik postüral hipotansiyon meydana gelmiştir. LEVITRA ile terazosin 6 saat arayla verildiklerinde, hipotansiyon gözlemlenmemiştir. LEVITRA ve terazosin dozları arasındaki zamana karar verilirken bu dikkate alınmalıdır. Bu çalışmada ya da daha önce yapılan alfuzosin veya terazosin çalışmalarında senkop vakası bildirilmemiştir.

Eşzamanlı tedavi yalnızca hasta stabil alfa-blokör tedavisinde iken başlanmalıdır. Stabil alfa-blokör tedavisinde olan hastalarda, LEVITRA'nın önerilen en düşük dozu ile başlanmalıdır. LEVITRA tamsulosin veya alfuzosin

ile herhangi bir zamanda uygulanabilir. LEVITRA terazosin ve diğer alfa-blokörlerle eşzamanlı olarak reçetelendiğinde dozlar arasındaki zaman aralığı göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. “4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

Optimize edilmiş bir LEVITRA dozu almakta olan hastalarda alfa blokör tedavisine en düşük dozda başlanmalıdır. Alfa-blokör dozunun basamaklı olarak artırılması, vardenafil gibi PDE5 (fosfodiesteraz) inhibitörü kullanan hastalarda kan basıncının daha fazla düşmesiyle bağlantılı olabilir.

Diğerleri:

Kararlı durum konsantrasyonunda 0,375 mg digoksin alan hastalara, 14 gün süreyle gūnaşırı LEVITRA 20 mg uygulandığında, farmakokinetik etkileşim bulunmadığı gösterilmiştir. Digoksin ile eş zamanlı uygulamada, vardenafil farmakokinetiğinin değiştiğine yönelik herhangi bir veri bulunmamıştır.

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

LEVITRA 20 mg film kaplı tablet’in biyoyararlanımı, günde 2 defa 150 mg H₂-antagonisti ranitidin ile birlikte kullanımından etkilenmemiştir.

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

LEVITRA 20 mg film kaplı tablet, 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.

LEVITRA 20 mg film kaplı tablet, 3,5 mg glibenklamid, gliburid ile eş zamanlı uygulandığında, glibenklamidin relatif biyoyararlanımını etkilememiştir. Glibenklamid ile eş zamanlı uygulamada, vardenafil farmakokinetiğinin değiştiğine yönelik herhangi bir veri bulunmamıştır.

25 mg varfarin, LEVITRA 20 mg film kaplı tablet 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.

LEVITRA’nın 20 mg’lık dozu, nifedipin 30 mg ya da 60 mg ile birlikte verildiğinde, bunlarla ilişkili bir farmakokinetik etkileşim görülmemiştir. LEVITRA ve nifedipin ile yapılan kombine tedavi, farmakodinamik etkileşime yol açmamıştır (plaseboya kıyasla LEVITRA, sırtüstü sistolik ve diyastolik

kan basınçlarında, sırasıyla ortalama 5.9 mmHg ve 5.2 mm Hg'lık ek basınç azalmaları oluşturmuştur).

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. Endikasyonu 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 / Fertilite:

Vardenafil kadınlarda kullanılmaz.

4.7 - Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Advers etki olarak baş dönmesi ve görme bozukluğu yapabileceğinden, hastalar araç ya da makine kullanımı sırasında vardenafil almamalıdır.

4.8 - İstenmeyen etkiler

Bütün klinik araştırmalar (advers ilaç reaksiyonları):

Aşağıdaki tabloda LEVITRA ile ilgili bildirilen tüm advers ilaç reaksiyonları, özetlenmiştir.

Her bir sıklık grubundaki advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiye sıralaması ile sunulmaktadır. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır: 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).

Dünya çapındaki tüm klinik çalışmalarda, hastaların $\geq \%0,1$ 'inde ilaçla ilişkili ya da seyrek olarak bildirilen ve doğaları gereği ciddi olarak kabul edilen advers ilaç reaksiyonları:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Seyrek: Konjonktivit

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik ödem ve anjiyoödem
Seyrek: Alerjik reaksiyon

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Uyku bozukluğu
Seyrek: Anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın: Baş dönmesi
Yaygın olmayan: Somnolans, parestesi ve disestezi
Seyrek: Senkop, nöbet, amnezi

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görsel bozukluk, oküler hiperemi, görsel renk distorsiyonları, gözde ağrı ve rahatsızlık, fotofobi
Seyrek: Göz içi basıncında artış, lakrimasyon artışı
Bilinmiyor: Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati, görme kusurları

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması, vertigo
Bilinmiyor: Ani sağırılık*

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Çarpıntı, taşikardi
Seyrek: Miyokard infarktüsü, ventriküler taşı-aritmiler, Angina pectoris

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Damar genişlemesine bağlı kızarıklık
Seyrek: Hipertansiyon, hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Nazal konjesyon
Yaygın olmayan: Dispne, sinüs konjesyonu
Seyrek: Epistaksis

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Dispepsi
Yaygın olmayan: Gastroözofajiyal reflü, gastrit, gastrointestinal ve abdominal ağrı, ishal, kusma, bulantı, ağız kuruluğu

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Transaminazlarda artış
Seyrek: Gamma-glutamil-transferazlarda artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Eritem, döküntü
Seyrek: Fotosensitivite reaksiyonu

Kas-İskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı, kreatin fosfokinazda artış, miyalji, artan kas tonusu ve kramplar

Üreme sistemi ve göğüs hastalıkları

Yaygın olmayan: Ereksiyonda artış

Seyrek: Priapizm

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: İyi hissetmeme

Seyrek: Göğüs ağrısı

*Ani sağrlık veya işitme kaybı, vardenafil dahil tüm PDE5 inhibitörlerinin kullanımıyla az sayıda pazarlama sonrası ve klinik çalışma vakasında bildirilmiştir.

20 mg dozda, yaşlı hastalar (≥ 65 yaş), genç hastalara (< 65 yaş) göre daha yüksek sıklıkta baş ağrısı (sırasıyla %16.2 ve %11.8) ve baş dönmesi (sırasıyla % 3.7 ve % 0.7) yaşamıştır. Yüksek tansiyon öyküsü olan hastalarda yan etkilerin (özellikle baş dönmesi) görülme sıklığı biraz daha yüksektir.

Bu sınıfta yer alan diğer tıbbi ürüne dair pazarlama sonrası raporlar:

Vasküler Bozukluklar: Serebrovasküler kanama, ani kardiyak ölüm, geçici iskemik atak, stabil olmayan angina ve ventriküler aritmiyi içeren ciddi kardiyovasküler reaksiyonlar, pazarlama sonrasında bu sınıftaki diğer tıbbi ürünle geçici bir ilişkiyle bildirilmiştir.

4.9 - Doz aşımı ve tedavisi

Tek doz gönüllü çalışmalarında, vardenafil, günde 120 mg'a kadar olan dozlarda bu doz dahil olmak üzere incelenmiştir. 80 mg'a kadar olan tekli vardenafil dozları ve 4 hafta süreyle günde 40 mg uygulanan vardenafil dozları, ciddi advers olaylara yol açmaksızın tolere edilmiştir.

40 mg'lık vardenafil dozları 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 diyalizin klerensi hızlandırması beklenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 - Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Erektile disfonksiyonda kullanılan tıbbi ürün

ATC kodu: G04BE09

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.

Eretil cevap üzerine etkileri

Rijiditenin ölçülmesi için Rigiscan kullanılarak gerçekleştirilen plasebo kontrollü çalışmada, 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, eretil fonksiyonda plaseboya kıyasla klinik ve istatistiki açıdan anlamlı bir iyileşme oluşturmuştur.

Bütün araştırmalar bir araya getirildiğinde, vardenafil eretil disfonksiyonu (ED) olan ve birçoğunda başka multipl hastalık tabloları bulunan 17.000'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, etiyoloji (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 LEVITRA prostatektomi geçirmiş olan hastalarda, erektil fonksiyonu klinik ve istatistiki açıdan anlamlı derecede iyileştirmiştir. İncelenen 10 mg ve 20 mg'lık LEVITRA 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, LEVITRA'nın 10 mg'lık dozu ile %59 ve LEVITRA'nın 20 mg'lık dozu ile %65 bulunmuştur. Üç aylık tedaviyi tamamlamış, bilateral sinir koruyucu prostatektomi hastaları alt-gurubunda, GDS'ye dayalı yanıt oranları, plasebodaki %12'ye kıyasla, LEVITRA'nın 10 mg'lık dozu ile %60 ve LEVITRA'nın 20 mg'lık dozu ile %71 bulunmuştur ($p<0.0001$).

Diabetes mellitus hastaları

Diabetes mellituslu hastalar ile yürütölen prospektif, sabit dozlu, plasebo kontrollü, çift kör bir araştırmada, LEVITRA 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, LEVITRA'nın 10 mg'lık dozu ile %57, LEVITRA'nın 20 mg'lık dozu 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, LEVITRA, plasebo kontrollü, çift körlü ve esnek dozlu bir klinik çalışmada, erektil fonksiyonda klinik açıdan anlamlı ve istatiksel 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 (≥ 26) dönen hasta sayısı plaseboda % 9 iken LEVITRA'da % 53'tür. Ereksiyon olma ve koruma

kabiliyetinde cevap oranları, 3 aylık tedaviyi tamamlayan hastalarda, plasebo için % 41 ila % 22'yken LEVITRA 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 LEVITRA için % 83'tür.

QT uzaması

44 sağlıklı gönüllü bireyi içeren ayrı bir pazarlama sonrası çalışmasında, LEVITRA'nın 10 mg'lık dozu veya 50 mg'lık sildenafil tekli dozları, karşılaştırılabilir QT etkisine sahip bir ilaç olan 400 mg'lık gatifloksasinle eşzamanlı olarak birlikte uygulanmıştır. LEVITRA ve sildenafil, tek başlarına her iki ilaca kıyasla ilave bir Fridericia QTc etkisi (vardenafil: 4msn, sildenafil: 5msn) göstermiştir. Bu QT değişikliklerinin klinik etkisi bilinmemektedir (bakınız "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

Görme üzerine etkisi

Spesifik bir klinik araştırmada, 40 mg'lık LEVITRA dozunda (önerilen maksimum günlük dozun iki katı) görsel fonksiyonların değerlendirilmesinde, LEVITRA'nın görme keskinliği, görme alanları, intraoküler basınç, ERG latensi, fundoskopi 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 LEVITRA'nın 20 mg'lık dozu, plaseboya karşı, 8 hafta boyunca uygulanmıştır. Doz işleminden 2, 6 ve 24 saat sonra ERG ve FM-100 testiyle retinal fonksiyon ölçülmüştür. LEVITRA plaseboya kıyasla sağlıklı erkeklerde klinik açıdan önemli bir retinal etki göstermemiştir.

Yürütülen başka araştırmalarda, 31 gün süreyle 10 mg ile 40 mg arası dozlarda günlük LEVITRA 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

LEVITRA'nın 10 mg ve 20 mg'lık dozları 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 LEVITRA dozları, sağlıklı gönüllülerin EKG'lerinde klinik açıdan anlamlı etkiler oluşturmamıştır.

10 mg ve 80 mg LEVITRA'nın 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.)
LEVITRA 10 mg	5 (4, 6)	-2 (-4, 0)	8 (6, 9)	4 (3, 6)
LEVITRA 20 mg x 4 tablet	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 supraterapötik 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 LEVITRA dozları, sperm motilitesi ya da morfolojisi, veya erkek reproduktif fonksiyonlarının göstergesi olan bir dizi parametre üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

6 ay boyunca LEVITRA 20 mg 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_{maks} 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.

İnsanlarda dolaşımdaki ana metabolit olan metabolit M1'in eliminasyon yarı ömrü, ana ilaca benzer şekilde 3 ila 5 saattir.

M1, vardenafilin piperazin kısmındaki desetilasyondan kaynaklanmaktadır ve başka bir metabolizmaya tabidir.

Glukuronik asit konjugatı formundaki M1, sistemik dolaşımda bulunur.

Glukuronide olmamış M1'in plazma konsantrasyonu ana bileşiğin yaklaşık %26'sıdır. M1, vardenafil ile benzer bir fosfodiesteraz seçicilik profili ve vardenafille kıyasla yaklaşık %28 oranında in vitro PDE5 inhibitör potansi sergilemektedir, bu da yaklaşık %7'lik bir etkililik katkısıyla sonuçlanmaktadır.

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 (CrCl) > 50 - 80 ml/dak) - orta (kreatinin klerensi (CrCl) > 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 (CrCl) < 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 (65 yaş ve üzeri):

Sağlıklı yaşlı gönüllülerde (65 yaş ve üzeri) vardenafilin hepatik klerensi, daha genç yaştaki (45 yaş ve altı) gönüllülerdekine kıyasla düşük bulunmuştur. Ortalama olarak, vardenafil kullanan 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 güvenilirlik verileri

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

Akut toksisite çalışmalarında, sıçanlarda LD₅₀ düzeyi 190 mg/kg bulunmuştur. Işık mikroskobu ve elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda ve

oftalmolojik araştırmalarda hiçbir oklotoksik etki ortaya çıkmamıştır. Kronik toksisite çalışmalarında NOEL düzeyi erkek sıçanlarda günde 3 mg/kg vücut ağırlığı ve köpeklerde günde 3 mg/kg vücut ağırlığı bulunmuştur. Deney hayvanlarında gözlenen toksisiteler, önde gelen toksikolojik bulguların, PDE5 inhibitörleri için bilindiği şekilde, kardiyovasküler etkiler olduğunu göstermiştir. Sıçanlarda pankreas, ekzokrin bezler ve tiroidde 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 fertilitte ve embriyolojik gelişmeye yönelik advers etki bulunmamıştır.

Mutajenite:

In 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:

- Krospovidon
- Magnezyum stearat
- Mikrokristalize selüloz
- Kolloidal silikon dioksit, anhidr
- Polietilen glikol (Makrogol 400)
- Hipromelloz (hidroksi-propil-metilselüloz)
- Titanyum dioksit
- Sarı demir III oksit
- Kırmızı demir III oksit

6.2 - Geçimsizlikler

Belirtilmemiştir.

6.3 - Raf mr

36 ay

6.4 - Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

- 6.5 - Ambalajın niteliği ve içeriği**
PP / Alu-blistir 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 Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No: 53 34770 Ümraniye-İstanbul
Tel: (0216) 528 36 00
Faks: (0216) 645 39 50
- 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**