

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVITRA® 10 mg ağızda dağılan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her ağızda dağılan tablet 10 mg vardenafile eşdeğer 11,852 mg vardenafil monohidroklorür trihidrat içerir.

Yardımcı maddeler:

Her ağızda dağılan tablet 1,8 mg aspartam ve 7,96 mg sorbitol içerir. Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ağızda dağılan tablet

Beyaz, tablet işareti olmayan yuvarlak bikonvenks.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 - Terapötik endikasyon

Erektile disfonksiyon tedavisi

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

4.2 - Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

LEVITRA 10 mg ağızda dağılan tablet, LEVITRA 10 mg film kaplı tabletle biyoeşdeğer değildir (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik Özellikler). LEVITRA ağızda dağılan tabletin maksimum dozu 10mg/gün'dür.

LEVITRA 10 mg ağızda dağılan tabletin yetişkin erkeklerde kullanımı, gerektiğinde cinsel aktiviteden yaklaşık 25-60 dakika önce alım şeklindedir.

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

LEVITRA ağızda dağılan tablet için önerilen maksimum doz sıklığı, günde bir kez 10 mg'dır. Günlük maksimum doz 1 adet 10 mg ağızda dağılan tablettir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

LEVITRA, ağızda dağılan tablet çözününceye kadar ağızda, dil üzerinde tutulmalı ve sonrasında yutulmalıdır. LEVITRA, sıvı olmaksızın ve blisterden çıkarıldıktan hemen sonra kullanılmalıdır.

LEVITRA tok karnına ya da aç karnına alınabilir.

Tedaviye doğal bir yanıtın alınabilmesi için, cinsel uyarı gereklidir (bkz. 5.1. Farmakodinamik Özellikler).

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

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

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

Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 ml/dk.) başlangıç dozu olarak LEVITRA 5 mg film kaplı tablet düşünülmelidir. Tolere edilebilirlik ve etkililiğe dayalı olarak, doz, LEVITRA 10 mg ve 20 mg film kaplı tablete veya LEVITRA 10 mg ağızda dağılan tablete yükseltilebilir. LEVITRA ağızda dağılan tablet, son evre böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanıma uygun değildir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği Child-Pugh A olan hastalarda, herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Orta derecede veya şiddetli karaciğer yetmezliği Child Pugh B veya Child-Pugh C olan hastalar LEVITRA 10 mg ağızda dağılan tablet kullanmamalıdır.

Vardenafilin şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir (bkz. 5.2. Farmakokinetik özellikler).

Pediyatrik popülasyon (doğumdan 18 yaşa) :

LEVITRA çocuklarda kullanılmaz.

Geriatrik popülasyon (65 yaşın üzerinde):

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Diğer:

Alfa-blokörler ile eş zamanlı kullanımı: 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). Bu hastalarda, tedaviye LEVITRA film kaplı tablet kullanarak önerilen en düşük başlangıç dozuyla başlanmalıdır. Alfa-blokör tedavisi gören hastalarda LEVITRA 10 mg ağızda dağılan tablet başlangıç dozu olarak kullanılmamalıdır. LEVITRA ile tamsulosin veya alfuzosin herhangi bir zamanda birlikte uygulanabilir. 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 basamaklı olarak artırılması, vardenafil gibi PDE5 (fosfodiesteraz) inhibitörü kullanan hastalarda kan basıncının daha fazla düşmesiyle bağlantılı olabilir.

Potent CYP3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı:

LEVITRA, güçlü veya çok güçlü CYP3A4 inhibitörlerini kullanan hastalar için kontrendikedir.

Vardenafilin, güçlü CYP3A4 inhibitörleri olan ketokonazol ve itrakonazol (oral form) ile eşzamanlı kullanımı 75 yaş üzeri erkeklerde kontrendikedir.

Ritonavir ve indinavir gibi HIV proteaz inhibitörleri çok güçlü CYP3A4 inhibitörleri olduğundan, vardenafil ile eşzamanlı kullanımları kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.3 - Kontrendikasyonlar

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

Vardenafilin herhangi bir formda nitrat veya nitrik oksit donörüyle (amil nitrit gibi) birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve 5.1 Farmakodinamik özellikler).

LEVITRA, non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION) nedeniyle bir gözünde görme kaybı olan hastalarda, bu epizodun önceki fosfodiesteraz 5 (PDE5) inhibitörü maruziyeti ile bağlantılı olup olmamasından bağımsız olarak kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Erektile disfonksiyon tedavisine yönelik tıbbi ürünler, genel olarak cinsel aktivitenin tavsiye edilmediği erkeklerde (örn. stabil olmayan angina veya şiddetli kalp yetmezliği [New York Kalp Birliği III veya IV] gibi ciddi kardiyovasküler hastalıklara sahip hastalar) kullanılmamalıdır.

Vardenafilin güvenliliği aşağıdaki hasta alt gruplarında çalışılmamıştır ve bu nedenle kullanımı daha fazla bilgi elde edilene kadar kontrendikedir:

- şiddetli karaciğer fonksiyonu bozukluğu (Child-Pugh C),
- diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı,
- hipotansiyon (kan basıncı <90/50 mmHg),
- yakın zamanlı inme veya miyokardiyal enfarktüs öyküsü (son 6 ay içinde),
- stabil olmayan angina ve
- retinitis pigmentosa gibi bilinen kalıtsal retinal dejeneratif hastalıklar.

Vardenafilin, güçlü CYP3A4 inhibitörleri olan ketokonazol ve itrakonazol (oral form) ile eş zamanlı kullanımı 75 yaş üzeri erkeklerde kontrendikedir.

Ritonavir ve indinavir gibi HIV proteaz inhibitörleri çok güçlü CYP3A4 inhibitörleri olduğundan, vardenafil ile eşzamanlı kullanımları kontrendikedir (bkz. bölüm 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 (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, sırasıyla LEVITRA'nın sırasıyla 10 mg'lık ve 80 mg'lık terapötik ve supraterapotik dozları QTc aralığında artışlara neden olmuştur (bkz. 5.1. Farmakodinamik özellikler). Vardenafilin, karşılaştırılabilir QT etkili başka bir ilaçla kombine edilmesini değerlendiren bir pazarlama sonrası çalışmada, 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 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 LEVITRA kullanmaktan kaçınılmalıdır.

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 etkinliği incelenmemiştir. Bu nedenle, böyle kombinasyonlar önerilmemektedir.

Aşağıdaki hasta alt gruplarında LEVITRA'nın güvenliliği incelenmemiştir. Bu nedenle de, 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 10 mg ağızda dağılan tabletlerin güvenliliği orta düzeyde ve şiddetli karaciğer yetmezliği, Child-Pugh B ve Child-Pugh C olan hastalarda

incelenmemiştir, dolayısıyla bu hastalarda LEVITRA 10 mg ağızda dağılan tablet kullanımı önerilmemektedir.

LEVITRA dahil olmak üzere 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).

LEVITRA ile alfa-blokörlerin eşzamanlı kullanımı bazı hastalarda semptomatik hipotansiyona yol açabilir (bkz. 4.8 İstenmeyen Etkiler). Alfa blokör tedavisi gören hastalarda LEVITRA 10 mg ağızda dağılan tablet başlangıç dozu olarak kullanılmamalıdır. 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, tedaviye LEVITRA film kaplı tablet'in önerilen en düşük başlangıç dozuyla başlanmalıdır.

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

Optimize edilmiş bir LEVITRA dozu almakta olan hastalarda alfa blokör tedavisine en düşük önerilen dozda başlanmalıdır. Vardenafil gibi PDE5 inhibitörü kullanan hastalarda alfa blokör dozunun basamaklı 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.

Greyfurt veya greyfurt suyu ile birlikte alımın, vardenafilin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. Bu kombinasyondan kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

İnsanlarda, LEVITRA'nın 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 nitroprussidin 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.

Aspartam: LEVITRA, fenilalanin için bir kaynak olan aspartam içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

Sorbitol: LEVITRA sorbitol içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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 değişen) LEVITRA 10 mg film kaplı tablet verildiğinde, 0,4 mg dilaltı nitrogliserinin kan basıncını düşürücü etkisinde herhangi bir potansiyalizasyon gözlenmemiştir.

Orta yaşlı, sağlıklı deneklere 20 mg LEVITRA film kaplı tablet uygulanması, vardenafilden 1-4 saat sonra alınan 0,4 mg'lık dilaltı nitratların kan basıncını düşürücü etkisini potansiyalize etmiştir. Bu etkiler, 20 mg vardenafil, 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 20 mg) film kaplı tablet 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 5 mg film kaplı tablet ile birlikte uygulandığında, vardenafil EAA değerinde 4 kat, %300 ve C_{maks} değerinde 3 kat (%200) artışa neden olmuştur.

Spesifik bir etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiş olmasına karşın, klaritromisin ile birlikte uygulamanın vardenafil AUC ve C_{maks} değerleri üzerinde benzer etkilerle sonuçlanması beklenebilir. Eritromisin veya

klaritromisin gibi orta düzey bir CYP3A4 inhibitörüyle birlikte uygulandığında, vardenafil dozunun ayarlanması gerekebilir. (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

Bir HIV proteaz inhibitörü olan indinavir (800 mg, günde 3 defa) ile LEVITRA 10 mg film kaplı tablet 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.

Bir HIV proteaz ve kuvvetli CYP3A4 inhibitörü olan ve aynı zamanda CYP2C9'u inhibe eden Ritonavir (günde 2 defa 600 mg) ile LEVITRA 5 mg film kaplı tablet aynı anda uygulandığında, vardenafil C_{maks} değerinde 13 kat ve EAA₀₋₂₄ değerinde 49 kat artışa yol açmıştır. Ritonavir, vardenafilin yarılanma ömrünü belirgin şekilde 25.7 saate uzatmıştır.

Eritromisin, ketokonazol, itrakonazol, klaritromisin, indinavir veya ritonavir gibi potent veya orta kuvvetteki CYP3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı kullanım, vardenafil plazma düzeylerinde belirgin artış oluşturabilir.

LEVITRA'nın eritromisin, ketokonazol, itrakonazol, klaritromisin, indinavir veya ritonavir ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir. Vardenafilin, güçlü CYP3A4 inhibitörleri olan ketokonazol ve itrakonazol (oral form) ile eş zamanlı kullanımı 75 yaş üzeri erkeklerde kontrendikedir.

Ritonavir ve indinavir gibi HIV proteaz inhibitörleri çok güçlü CYP3A4 inhibitörleri olduğundan, vardenafil ile eşzamanlı kullanımları kontrendikedir.

Greyfurt suyu, CYP3A4 bağırsak duvar metabolizmasının zayıf bir inhibitörü olduğundan vardenafil plazma seviyelerinde ufak artışlara yol açabilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Alfa-blokörler

Alfa blokör monoterapisi, kan basıncının belirgin ölçüde düşmesine, özellikle postüral hipotansiyona ve senkopa neden olabildiğinden, kısa süreli alfa blokör tedavisi sonrasındaki tansiyonu normal gönüllülerde ve stabil alfa blokör tedavisi altındaki benign prostatik hiperplazi (BPH) hastalarında LEVITRA film kaplı tablet ile etkileşim çalışmaları yürütülmüştür.

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

LEVITRA film kaplı tablet stabil bir tamsulosin tedavisi zemininde 5, 10 veya 20 mg dozlarında verildiğinde kan basıncında klinik önemi olan bir azalma

olmamıştır. LEVITRA 5 mg film kaplı tablet ile 0,4 mg tamsulosin eşzamanlı olarak verildiğinde 21 hastanın 2'sinde ayakta iken sistolik kan basıncı 85 mm Hg'nin altında olmuştur. LEVITRA 5 mg film kaplı tablet ve tamsulosin altı saat ara ile verildiğinde ise 21 hastadan 2'sine ayakta iken sistolik kan basıncı 85 mm Hg'nin altında olmuştur.

Terazosin ile tedavi edilen hastalar arasında hipotansiyon ve ayakta ≤ 85 mm Hg sistolik kan basıncı, dozların 6 saat ile ayrı Cmax değerinde uygulanmasına kıyasla Cmax değerine erişmek için vardenafil ve terazosin eşzamanlı verildiğinde daha sık görülmüştür. Bu çalışmalar alfa blokörün yüksek dozlara zorlanmış titrasyonunun ardından sağlıklı gönüllülerle yürütüldüğünden bu çalışmalar sınırlı ölçüde klinik olarak ilişkilendirilebilmiştir.

Stabil alfuzosin, tamsulosin veya terazosin tedavisindeki benign prostat hiperplazili (BPH) hastalarda LEVITRA film kaplı tablet ile üç etkileşim çalışması yürütülmüştür.

LEVITRA 5 mg veya 10 mg film kaplı tablet, 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 ilgili hiçbir ortalama maksimum ilave azalma gözlenmemiştir. Biri LEVITRA 5 mg film kaplı tablet 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 plaseboyla, ikisi LEVITRA 5 mg film kaplı tabletle 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 film kaplı tablet 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 film kaplı tablet 5 mg ile terazosin 5 veya 10 mg eşzamanlı olarak verildiğinde 21 hastadan 1'inde semptomatik postüral hipotansiyon meydana gelmiştir. Vardenafil ile terazosin 6 saat arayla verildiklerinde, hipotansiyon gözlemlenmemiştir. LEVITRA ve terazosinin birlikte kullanımında dozlar arasındaki zamana karar verilirken bu dikkate alınmalıdır.

Eşzamanlı tedaviye yalnızca hasta stabil alfa-blokör tedavisinde iken başlanmalıdır. Stabil alfa-blokör tedavisinde olan hastalarda, LEVITRA'nın önerilen en düşük dozu ile başlanmalıdır. Alfa blokör tedavisi gören hastalarda LEVITRA 10 mg ağızda dağılan tablet başlangıç dozu olarak kullanılmamalıdır. 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 vardenafil 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 film kaplı tablet uygulandığında, farmakokinetik etkileşim bulunmadığı gösterilmiştir. Digoksin ile eş zamanlı uygulamada, vardenafil farmakokinetiğinin değiştğine 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, glyburide, ile eş zamanlı uygulandığında, glibenklamidin relatif biyoyararlanımını etkilememiştir. Glibenklamid ile eş zamanlı uygulamada, vardenafil farmakokinetiğinin değiştğine 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 20 mg film kaplı tablet, nifedipin 30 mg ya da 60 mg ile birlikte verildiğinde, bunlarla ilişkili bir farmakokinetik etkileşim görülmemiştir. LEVITRA film kaplı tablet ve nifedipin ile yapılan kombine tedavi, farmakodinamik etkileşime yol açmamıştır. Plaseboya kıyasla LEVITRA film

kaplı tablet, sırtüstü sistolik ve diyastolik kan basınçlarında, sırasıyla ortalama 5,9 mmHg ve 5,2 mm Hg'lık ek basınç azalmaları oluşturmuştur).

4.6 - Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: 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

Vardenafilin araç ve makine kullanımı üzerine etkisini araştıran herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Vardenafil ile yapılan klinik çalışmalarda baş dönmesi ve görme bozuklukları raporlandığından; hastalar vardenafille nasıl reaksiyon göstereceğini kontrol etmeden, araç ya da makine kullanımı sırasında LEVITRA 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 ciddiyet 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: Konjunktivit

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik ödem ve anjiyoödem

Seyrek: Alerjik reaksiyon

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Uyku bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Parestesi ve distestezi, somnolans

Seyrek: Senkop, amnezi, nöbet

Göz hastalıkları (ilgili tetkikler de dahil olmak üzere)

Yaygın olmayan: Görsel bozukluk, oküler hiperemi, görsel renk distorsiyonları, gözde ağrı ve rahatsızlık, fotofobi

Seyrek: Göz içi basıncında artış

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması, vertigo

Kardiyak hastalıklar (ilgili tetkikler de dahil olmak üzere)

Yaygın olmayan: Çarpıntı, taşikardi

Seyrek: Angina pectoris, miyokard infarktüsü, ventriküler taş-aritmiler

Vasküler hastalıklar (ilgili tetkikler de dahil olmak üzere)

Yaygın: Vazodilatasyon

Seyrek: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Nazal konjesyon

Yaygın olmayan: Dispne, sinüs konjesyonu

Gastrointestinal hastalıklar (ilgili tetkikler de dahil olmak üzere)

Yaygın: Dispepsi

Yaygın olmayan: Bulantı, gastrointestinal ve abdominal ağrı, ağız kuruluğu, ishal, gastroözofajiyal reflü, gastrit, kusma

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Transaminazlarda artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Eritem, döküntü

Kas-İskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları (ilgili tetkikler de dahil olmak üzere)

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

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

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 mevcuttur. 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, kalıcı ve geçici görme kaybı olmak üzere 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 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 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 diyalizin klerensi hızlandırması beklenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 - Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Erektile disfonksiyonda kullanılan tıbbi ürün

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 potenttir (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

Rijitidenin 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 vardenafile toplam yanıtı, doz uygulamasından sonraki 25 dakikada, plaseboya kıyasla istatistikî açıdan anlamlı bulunmuştur.

Klinik çalışmalar

LEVITRA'nın etkinliği ve güvenliliği 12 hafta süreyle tedavi gören 701 ED hastasını kapsayan iki çalışmadaki geniş bir popülasyonda ayrı ayrı gösterilmiştir. Hastaların önceden tanımlanan alt gruplardaki dağılımı, yaşlı hastalar (%51,3) dahil, diabetes mellitus öyküsü olan hastalar (%28,7) dahil, dislipidemi (%39,2) ve hipertansiyon (%39,7) hastalarını kapsamaktadır.

LEVITRA ile ilgili iki çalışmanın birleştirilmiş verilerinde, bildirilen tüm cinsel girişimlerin %71,3'ünde başarılı penetrasyon izlenmiş, bu oran plasebo grubunda %43,9 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar alt gruplarda, yaşlı

hastalarda (%66,9), diabetes mellitus öyküsü olan hastalar (%63,4), dislipidemi öyküsü olan hastalarda (%66,4) ve hipertansiyonu olan hastalarda da (%69,7) yansıtılmış, tüm cinsel girişimlerde başarılı penetrasyon bildirilmiştir.

LEVITRA kullanımında, bildirilen tüm cinsel girişimlerin yaklaşık %62,7'si ereksiyonun korunması açısından plasebo kontrollü gruba oranla (%26,0) başarılı olmuştur. Önceden tanımlanan alt gruplarda, LEVITRA 10 mg ağızda dağılan tablet kullanımında bildirilen tüm girişimlerin %56,7'si (yaşlı hastalar), %56'sı (diabetes mellitus öyküsü olan hastalar, %59'u (dislipidemi öyküsü olanlar) ve %60'ı (hipertansiyon öyküsü olan hastalar) ereksiyonun korunması açısından başarılı olmuştur.

LEVITRA'nın etkinliğinin başlangıçtaki erektil fonksiyon bozukluğunun şiddetinden, etiyojiden (organik, psikojenik ve karışır), erektil disfonksiyonun (ED) süresi, etnisite ve yaştan bağımsız olduğu ortaya konulmuştur.

Kan basıncı ve kardiyak parametreler üzerine etkileri:

İki klinik çalışmada, başlangıçtan 12.haftaya kadar (LOCF) kalp hızı, sistolik ya da diastolik kan basıncında ortalama değerlerde önemli hiçbir değişiklik gözlemlenmemiştir.

Kalp hızı, PR aralığı, QRS aralığında başlangıçtan itibaren gözlenen değişiklik açısından gözle görülür tedavi ya da yaş grubu farklılıkları söz konusu değildir. Hastaların yaşından bağımsız olarak QT/QT-c aralığının uzamasına ilişkin hiçbir belirti izlenmemiştir. Güvenlilik hususlarına işaret eden EKG bulguları açısından tutarlı tedavi grubu farklılıkları mevcut değildir.

5.2 - Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

LEVITRA kullanan hastalarda açlık durumunda C_{maks} 'a ulaşmak için gereken medyan süre 45 ila 90 dakika arasında değişkenlik sergilemiştir. 10 mg LEVITRA ağızda dağılan tabletin hastalara uygulanmasından sonra, ortalama vardenafil EEA'sı %21 ila %29 oranında artarken, C_{maks} 10 mg LEVITRA film kaplı tabletlere göre %8 ila %19 daha düşük izlenmiştir. Yüksek yağ içerikli öğünün vardenafil EAA ve t_{maks} değerleri üzerinde bir etkisi olmamıştır ancak vardenafil C_{maks} 'ında ortalama %35'lik bir düşüşle sonuçlanmıştır. Bu sonuçlar temelinde LEVITRA 10 mg ağızda dağılan tablet yemeklerden önce ya da sonra alınabilir. LEVITRA ağızda dağılan tablet suyla alındığında, EAA değeri %29 azalır, t_{maks} 60 dakika kısalır buna karşın C_{maks} etkilenmez. LEVITRA ağızda dağılan tabletler susuz alınmalıdır.

Biyoeşdeğerlik çalışmaları LEVITRA 10 mg ağızda dağılan tabletin LEVITRA 10 mg film kaplı tablete biyoeşdeğer olmadığını göstermiştir; dolayısıyla ağızda dağılan formülasyon diğer vardenafil formülasyonlarının eşdeğeri olarak kullanılmamalıdır.

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 CYP3A4 yoluyla, CYP3A5 ve CYP2C9 izoformlarının bazı katkıları ile, ağırlıklı 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.¹ Glukuronide olmamış M1'in plazma konsantrasyonu ana bileşiğin yaklaşık %26'sıdır. M1, vardenafil ile benzer bir fosfodiesteraz seçicilik profili ve vardenafile 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 > 50 - 80 ml/dak) - orta (Kreatinin klerensi > 30 - 50 ml/dak) böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, vardenafil farmakokinetiği, böbrek fonksiyonları normal olan kontrol gurubundakine 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.

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):

LEVITRA kullanan yaşlı hastalarda (65 yaş ve üzeri) vardenafil EAA ve C_{maks} değerleri 45 yaş ve altındaki hastalarla karşılaştırıldığında sırasıyla %31 ila %39 ve %16 ila %21 düzeyinde artmıştır. Vardenafilin, 45 yaş ve altı ya da 65 yaş ve üzeri hastalarda on günlük süre boyunca günde bir kez alınan 10 mg'lık ağızda dağılan tablet kullanımını takiben plazmada birikmediği saptanmıştır.

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, genotoksisite, karsinogenisite ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı klinik öncesi verilerde, insanlara yönelik herhangi bir spesifik tehlike ortaya çıkmamıştır.

Akut toksisite çalışmalarında, sıçanlarda LD_{50} düzeyi 190 mg/kg bulunmuştur. Işık mikroskopu ve elektron mikroskopu ile yapılan çalışmalarda ve oftalmolojik araştırmalarda hiçbir okülotoksik 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 tiroide saptanan toksikolojik bulgular, bir fosfodiesteraz inhibitörünün, PDE farmakolojik özelliklerinden beklenebilecek niteliktedir ve farelerde ya da köpeklerde gözlenmemiştir.

Karsinogenisite:

Vardenafil, sıçanlara ve farelere, 24 ay süreyle, insanlarda önerilen 20 mg'lık maksimum dozun sırasıyla 225 katı (sıçanlar) ve 450 katı (fareler) dozlarda uygulandığında karsinogenik 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 fertilité 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:

- Aspartam
- Nane aroması
- Magnezyum stearat
- Krospovidon
- Mannitol
- Kolloidal hidrate silika
- Sorbitol

6.2 - Geçimsizlikler
Belirtilmemiştir.

6.3 - Raf ömrü
36 ay

6.4 - Saklamaya yönelik özel uyarılar
30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 - Ambalajın niteliği ve içeriği
Ürünün iç ambalajı olan Alu / Alu-blister'in kayan bir mekanizma üzerinde hareket ettiği bütünleşik bir karton ve bu kartonun içerisine konulduğu kutudan oluşan ambalaj sistemi - 1,2 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 Schering Pharma 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 36 12

8. **RUHSAT NUMARASI**
131/97
9. **İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**
İlk ruhsat tarihi: 25.08.2011
Ruhsat yenileme tarihi:
10. **KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**