

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VAREKSİL 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet 10 mg vardenafil içermektedir (11,852 mg vardenafil hidroklorür trihidrat).

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Turuncu renkli yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Erişkin erkeklerde erektil disfonksiyon tedavisinde. Eretil disfonksiyon tatmin edici bir cinsel performans için peniste yeterli ereksiyonun sağlanamaması ya da sürdürülememesi durumudur. VAREKSİL'in etkili olabilmesi için cinsel uyarı gereklidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yetişkin erkeklerde kullanım

Önerilen doz, cinsel aktiviteden gerek duyulduğu kadar, yaklaşık 25-60 dakika önce alınan 10 mg'dır. Etkililik ve tolerabiliteye dayalı olarak doz 20 mg'a çıkarılabilir ya da 5 mg'a düşürülebilir. Önerilen maksimum doz 20 mg'dır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen maksimum doz sıklığı, günde bir kezdir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

VAREKSİL yiyeceklerle birlikte ya da tek başına alınabilir. Fazla yağlı yemeklerle birlikte alındığında etkinin başlaması gecikebilir (bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ila orta böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.



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

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A-B) olan hastalarda 5 mg başlangıç dozu düşünülmelidir.

Doz, daha sonra, tolerabilite ve etkililiğe dayalı olarak artırılabilir. Orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B) olan hastalarda önerilen maksimum doz 10 mg'dır (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

VAREKSİL, 18 yaş altı bireylerde endike değildir. VAREKSİL'in çocuklarda kullanımı ile ilgili bir endikasyon bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon (>65 yaş):

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Bununla birlikte dozun maksimum doz olan 20 mg'a artırılması, bireysel tolerabiliteye bağlı olarak dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Diğer tıbbi ürünleri kullanan hastalarda kullanım

CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı

Eritromisin veya klaritromisin gibi CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında vardenafil dozu 5 mg'ı geçmemelidir (bkz. Bölüm 4.5).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Vardenafilin herhangi bir formdaki nitratlar ya da nitrik oksit vericileri (amil nitrit gibi) ile eşzamanlı uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

VAREKSİL non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION) nedeniyle bir gözünde görme kaybı olan hastalarda, bu olayın daha önce fosfodiesteraz 5 (PDE5) inhibitörüne maruz kalma ile bağlantılı olup olmamasına bakılmaksızın kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4)

Cinsel aktivitenin önerilmediği erkeklerde (örn., stabil olmayan angina veya şiddetli kalp yetmezliği gibi ciddi kardiyovasküler hastalıklar [New York Kalp Birliği III veya IV] olan hastalar) erektil disfonksiyon tedavisi için tıbbi ürünler genel olarak kullanılmamalıdır.



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)
- Vardenafil içeren ağızda dağılan tablet için orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B),
- Diyaliz gereksinimi olan son aşama böbrek yetmezliği,
- Hipotansiyon (kan basıncı <90/50 mmHg)
- Yeni geçirilmiş inme ya da miyokard infarktüsü öyküsü (son 6 ay içerisinde)
- Stabil olmayan anjina ve retinitis pigmentosa gibi bilinen kalıtsal dejeneratif retinal bozukluklar.

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

Çok güçlü CYP3A4 inhibitörleri oldukları için, kobisistat içeren tıbbi ürünler, indinavir ve ritonavir gibi HIV proteaz inhibitörleri ve bunların kombinasyonu ile vardenafilin eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

Vardenafil dahil PDE5 inhibitörlerinin riosigat gibi guanilat siklaz uyarıcıları ile birlikte uygulanması, muhtemel olarak semptomatik hipotansiyona neden olabileceğinden kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Farmakolojik tedavi düşünülmeden önce erektil disfonksiyonu teşhis etmek ve altta yatan muhtemel nedenleri belirlemek için tıbbi öykü ve fiziksel muayene yapılmalıdır.

Cinsel aktivite belli bir ölçüde kardiyak risk ile ilişkili olduğu için, erektil disfonksiyona yönelik herhangi bir tedaviye başlanmadan önce, hastaların kardiyovasküler durumları göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Vardenafilin kan basıncında hafif ve geçici düşüşlere yol açabilen vazodilatör özellikleri vardır (bkz. Bölüm 5.1). Sol ventriküler çıkış yolu obstrüksiyonu (örn; aort stenozu ve idiyopatik hipertrofik subaortik stenoz) olan hastalar, Tip 5 fosfodiesteraz inhibitörleri dahil vazodilatörlerin etkisine karşı duyarlı olabilirler.

Ani ölüm, taşikardi, miyokard enfarktüsü, ventriküler taşı-aritmi, anjina pectoris ve serebrovasküler bozukluklar (geçici iskemik atak ve beyin kanaması dahil) dahil olmak üzere ciddi kardiyovasküler olaylar vardenafil ile zamansal ilişkide bildirilmiştir. Bu olayların rapor edildiği hastaların çoğu önceden var olan kardiyovasküler risk faktörlerine sahipti. Ancak, bu olayların doğrudan bu risk faktörleriyle, vardenafil, cinsel aktiviteyle ya da bunların veya diğer faktörlerin kombinasyonu ile ilgili olduğu kesin olarak belirlemek mümkün değildir.

Peniste anatomik deformasyonları (angulasyon, kavernoza 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 tıbbi ürünler dikkatle kullanılmalıdır.

Vardenafil film kaplı tabletin, Vardenafil ağızda dağılan tablet veya erektil disfonksiyonda kullanılan diğer tedaviler ile kombinasyonunun güvenlilik ve etkililiği incelenmemiştir. Bu nedenle, böyle kombinasyonların kullanımı önerilmemektedir.

Maksimum doz olan 20 mg'ın tolerabilitesi, yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) daha düşük olabilir (Bölüm 4.2 ve 4.8).

Alfa-blokerin eşzamanlı kullanımı

Her ikisi de vazodilatör olduğundan alfa-blokerlerin ve vardenafilin eşzamanlı kullanımı bazı hastalarda semptomatik hipotansiyona yol açabilir. Vardenafil ile eşzamanlı tedavi, yalnızca hastanın alfa-bloker tedavisinde stabil olduğu zaman başlatılmalıdır. Alfa-bloker tedavisinde stabil olan hastalarda, önerilen en düşük başlangıç dozu olan 5 mg vardenafil film kaplı tablet ile başlanmalıdır. Vardenafil, tamsulosin ya da alfuzosin ile birlikte herhangi bir zamanda uygulanabilir. Diğer alfa-blokerler ile vardenafil eşzamanlı olarak reçetelendiğinde dozlar arasında uygun bir zaman aralığı gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Optimize edilmiş bir vardenafil dozu almakta olan hastalarda alfa-bloker tedavisine en düşük dozda başlanmalıdır. Alfa-bloker dozunun kademeli olarak artırılması, vardenafil kullanan hastalarda kan basıncının daha fazla düşmesiyle bağlantılı olabilir.

CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı

Tıbbi ürünler kombine edildiğinde çok yüksek vardenafil plazma konsantrasyonlarına ulaşıldığı için, vardenafilin itrakonazol ve ketokonazol (oral form) gibi güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı kullanılmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.3).

Eritromisin ve klaritromisin gibi orta derecede CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte verilirse, vardenafil dozunun ayarlanması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.2).

Vardenafilin, greyfurt veya greyfurt suyu ile birlikte alınması, vardenafilin plazma konsantrasyonlarının artmasına sebep olur. Kombinasyondan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

QTc aralığına etkisi

10 mg ve 80 mg tekli oral vardenafil dozlarının QTc aralığını sırasıyla ortalama 8 msn ve 10 ms kadar uzattığı gösterilmiştir. Aynı zamanda, benzer QT etkisine sahip bir etkin madde olan 400 mg gatifloksasin ile eşzamanlı olarak birlikte verilen 10 mg vardenafilin tekli dozu, her iki etkin maddenin tek başına etkisi ile karşılaştırıldığında 4 msn'lik ilave bir QTc etkisi göstermiştir. Bu QT değişikliklerinin klinik etkisi bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

Bu bulgunun klinik anlamı bilinmemektedir ve herhangi bir hastada herhangi bir zamanda mevcut olabilecek bireysel risk faktörlerine ve duyarlılıklara bağlı olacağından, her koşulda tüm hastalar için genelleştirilemez. Hipokalemi, konjenital QT uzaması, Sınıf 1A'da (örn.,



kinidin, prokainamid) veya Sınıf III'teki (örn., amiodaron, sotalol) antiaritmik tıbbi ürünlerin eşzamanlı olarak uygulanması gibi ilgili risk faktörlerine sahip hastalarda vardenafil dahil QTc aralığını uzatabilecek olan tıbbi ürünlerden kaçınmak en iyisidir.

Görme üzerindeki etkisi

Vardenafil ve diğer PDE5 inhibitörlerinin kullanımıyla bağlantılı olarak görme bozuklukları ve non-arteritik iskemik optik nöropati (NAION) olguları bildirilmiştir. Gözlemsel verilerin analizi, vardenafil, tadalafil ve sildenafil gibi PDE5 inhibitörlerine maruziyetin ardından erektil disfonksiyonu olan erkeklerde akut NAION riskinin arttığını göstermektedir (bkz. Bölüm 4.8). Bu durum vardenafile maruz kalan tüm hastalar için geçerli olabileceğinden, ani görme bozukluğu meydana geldiğinde hastaya VAREKSİL kullanımını kesmesi ve derhal bir doktora başvurması tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Kanama üzerindeki etkisi

İnsan trombositleri ile yapılan *in vitro* çalışmalar, vardenafilin kendi başına antiagregator etkisi olmadığını; ancak yüksek (süper-terapötik) konsantrasyonlarda vardenafilin nitrik oksit vericisi sodyum nitroprusidinin antiagregator etkisini güçlendirdiğini göstermektedir. İnsanlarda, vardenafilin tek başına ya da asetilsalisilik asit ile birlikte, kanama süresi üzerinde etkisi bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.5). Vardenafilin kanama bozuklukları ya da aktif peptik ülseri olan hastalara uygulanmasına ilişkin güvenlik verisi mevcut değildir. Bu nedenle, vardenafil bu hastalara ancak dikkatli bir yarar-risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra verilmelidir. Özellikle yaşlı, kan viskozitesi artmış hastalarda retinal ven oklüzyonu riski artmaktadır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin vardenafil üzerindeki etkisi

İn vitro çalışmalar

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

İn vivo çalışmalar

Vardenafilin (10 mg film kaplı tablet) güçlü CYP3A4 inhibitörü olan HIV proteaz inhibitörü indinavir (günde 3 defa, 800 mg) ile birlikte uygulanması, vardenafil EAA (eğrinin altında kalan alan) değerinde 16 kat ve Cmaks değerinde 7 kat artışa neden olmuştur. 24 saatte plazma vardenafil düzeyleri, maksimum vardenafil plazma düzeyinin (Cmaks) yaklaşık %4'ü dolayına düşmüştür.

Vardenafilin ritonavir (günde 2 defa, 600 mg), ile eşzamanlı uygulanması, vardenafil 5 mg ile birlikte uygulandığında vardenafil Cmaks değerinde 13 kat ve EAA₀₋₂₄ değerinde 49 kat artışa yol açmıştır. Etkileşim, vardenafilin hepatik 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 (bkz. Bölüm 4.3).

Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol (200 mg), vardenafil (5 mg) ile birlikte uygulandığında vardenafil EAA değerinde 10 kat ve vardenafil C_{maks} değerinde 4 kat artışa yol açmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Spesifik etkileşim çalışmaları yürütülmemiş olsa da, diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri (itakonazol gibi) ile birlikte kullanıldığında ketokonazol ile üretilenlere benzer vardenafil plazma seviyeleri göstermesi beklenebilir. Vardenafil ile itakonazol ve ketokonazol (oral kullanım) gibi güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). 75 yaşın üzerindeki erkeklerde, vardenafilin itakonazol veya ketokonazol ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Bir CYP3A4 inhibitörü olan eritromisin (500 mg, günde 3 defa), vardenafil (5 mg) ile birlikte uygulandığında vardenafil EAA değerinde 4 kat ve C_{maks} değerinde 3 kat artışa neden olmuştur. Spesifik bir etkileşim çalışması yapılmamasına rağmen, klaritromisinin eşzamanlı uygulanmasının vardenafilin EAA ve C_{maks} değerleri üzerinde benzer etkilere yol açması beklenebilir. Eritromisin veya klaritromisin gibi orta düzey bir CYP3A4 inhibitörü ile birlikte kullanıldığında vardenafil dozunun ayarlanması gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). Spesifik olmayan bir sitokrom P450 inhibitörü olan simetidin (400 mg, günde 2 defa) sağlıklı gönüllülere vardenafil (20 mg) ile birlikte uygulandığında vardenafil EAA ve C_{maks} değerleri üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

Zayıf bir CYP3A4 barsak duvarı metabolizması inhibitörü olan greylift suyu, vardenafil plazma seviyelerinde orta derecede artışlara yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Vardenafilin (20 mg) farmakokinetiği, H₂-antagonist ranitidin (günde iki kez 150 mg), digoksin, varfarin, glibenklamid, alkol (ortalama maksimum 73 mg/dL alkol seviyesi) veya tek doz antasit (magnezyum hidroksit/aluminyum hidroksit) ile birlikte uygulanmasından etkilenmemiştir.

Tüm tıbbi ürünler için spesifik etkileşim çalışmaları yürütülmemiş olsa da, popülasyon farmakokinetik analizi eşzamanlı uygulanan şu tıbbi ürünlerin vardenafilin farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmadığını göstermiştir: asetilsalisilik asit, ACE-inhibitörleri, beta-blokerler, zayıf CYP3A4 inhibitörleri, diüretikler ve diyabet tedavisi için tıbbi ürünler (sülfonilüreler ve metformin).

Vardenafilin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

Vardenafil ve teofilin veya dipiridamol gibi spesifik olmayan fosfodiesteraz inhibitörlerinin etkileşimi ile ilgili veri bulunmamaktadır.



İn vivo çalışmalar

18 sağlıklı erkek birey üzerinde yapılan bir çalışmada, nitrogliserin dozundan önce değişik zaman aralıkları ile (1 ila 24 saat) vardenafil (10 mg) verildiğinde, dilaltı nitrogliserinin (0,4 mg) kan basıncını düşürücü etkisinde herhangi bir potansiyalizasyon gözlenmemiştir. Orta yaşlı sağlıklı bireylere vardenafil 20 mg film kaplı tablet uygulanması, vardenafilden 1-4 saat sonra alınan dilaltılarına nitrogliserinin (0,4 mg) kan basıncını düşürücü etkisini potansiyalize etmiştir. Tek doz vardenafil 20 mg film kaplı tablet uygulamasından 24 saat sonra nitrogliserin alındığında, kan basıncı üzerinde etki saptanmamıştır. Bununla birlikte, vardenafilin, nitratlar ile birlikte hastalara verildiğindeki muhtemel hipotansif etkileri hakkında bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, eşzamanlı kullanımları kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

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

Alfa-blokör monoterapisi, kan basıncının belirgin ölçüde düşmesine, özellikle postüral hipotansiyona ve senkopa neden olabildiğinden, vardenafil ile etkileşim çalışmaları yrtlmştir. Tamsulosin veya terazosin alfa-blokörlerinin yüksek dozlara zorlanmış titrasyonundan sonra sağlıklı normotensif gönüllülerde yapılan iki etkileşim çalışmasında, vardenafilin eşzamanlı uygulamasının ardından bazı olgularda semptomatik olmak üzere önemli sayıdaki gönüllüde hipotansiyon bildirilmiştir

Terazosin ile tedavi edilen bireyler arasında hipotansiyon, dozların 6 saat zaman aralığı ile ayrılarak uygulanmasına kıyasla vardenafil ve terazosin eşzamanlı verildiğinde daha sık gözlemlenmiştir.

Stabil tamsulosin, terazosin veya alfuzosin tedavisindeki benign prostat hiperplazili (BPH) hastalarda vardenafil ile yapılan etkileşim çalışmalarının sonuçlarına dayanarak:

- Tamsulosin ile stabil bir tedavinin arka planında 5, 10 veya 20 mg dozlarında vardenafil (film kalı tablet) verildiğinde, tamsulosin ile tedavi edilen 3/21 kişide geçici ayakta sistolik kan basıncı 85 mmHg'nın altında olmasına rağmen, kan basıncında semptomatik bir azalma olmamıştır.
- Vardenafil 5 mg (film kaplı tablet) ile terazosin 5 veya 10 mg ile eşzamanlı olarak verildiğinde 21 hastadan 1'inde semptomatik postüral hipotansiyon meydana gelmiştir. Vardenafil 5 mg ile terazosin 6 saat arayla verildiklerinde, hipotansiyon gözlemlenmemiştir.
- Alfuzosin ile stabil bir tedavinin arka planında 5 veya 10 mg'lık dozlarda vardenafil (film kaplı tablet) verildiğinde, plaseboya kıyasla kan basıncında semptomatik bir azalma olmamıştır.

Bu sebeple eşzamanlı tedavi yalnızca hasta alfa-bloker tedavisinde stabil iken başlanmalıdır. Alfa-bloker tedavisinde stabil olan hastalarda vardenafile, önerilen en düşük başlangıç dozu olan 5 mg ile başlanmalıdır. VAREKSİL tamsulosin veya alfuzosin ile herhangi bir zamanda



uygulanabilir. Vardenafil diğer alfa-blokerler ile eşzamanlı olarak reçetelendiğinde dozlar arasındaki zaman aralığı göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

CYP2C9 ile metabolize edilen varfarin (25 mg) veya digoksin (0,375 mg), vardenafil (20 mg film kaplı tablet) ile eşzamanlı olarak uygulandığında anlamlı bir etkileşim gösterilmemiştir. *In vitro* veriler, vardenafilin P-glikoprotein substratları üzerindeki etkilerinin, digoksinden daha duyarlı olduğunun göz ardı edilemeyeceğini ortaya koymaktadır. Yayımlanmış literatür, dabigatranın yüksek derecede duyarlı bir P-glikoprotein substratı için bir örnek olduğunu göstermektedir.

Glibenklamidin (3,5 mg) bağıl biyoyararlanımı, vardenafil (20 mg) ile eşzamanlı uygulandığında etkilenmemiştir. Hipertansif hastalarda vardenafilin (20 mg) yavaş salımlı nifedipin (30 mg veya 60 mg) ile eşzamanlı uygulandığı spesifik bir çalışmada, kalp atış hızında 4 bpm'lik artışı ile sırtüstü sistolik kan basıncında 6 mmHg'lık ve sırtüstü diyastolik kan basıncında 5 mmHg'lık ek azalma olmuştur.

Vardenafil (20 mg film kaplı tablet) ve alkol (ortalama maksimum kan alkol düzeyi 73 mg/dL) beraber alındığında vardenafil alkolün kan basıncı ve kalp hızı üzerindeki etkilerini potansiyalize etmemiştir ve vardenafilin farmakokinetiği değişmemiştir.

Vardenafil (10 mg) asetilsalisilik asitten (2x81 mg) kaynaklanan kanama süresindeki artışı potansiyalize etmemiştir.

Riosiguat

Klinik öncesi çalışmalarda PDE5 inhibitörleri riosiguat ile kombine edildiğinde ek bir sistemik kan basıncı düşürme etkisi göstermiştir. Klinik çalışmalarda, riosiguatın PDE5 inhibitörlerinin hipotansif etkilerini arttırdığı gösterilmiştir. Çalışılan popülasyonda kombinasyonun olumlu bir klinik etkisi olduğuna dair bir kanıt bulunmamıştır. Riosiguatın PDE5 vardenafil dahil PDE5 inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin bilgiler için bölüm 5.2'ye bakınız.

Pediyatrik popülasyon:

VAREKSİL, 18 yaş altı bireylerde endike değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Endikasyonu gereğince vardenafil kadınlarda kullanılmaz.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

VAREKSİL kadınlarda kullanım için endike değildir.



Gebelik dönemi

VAREKSİL kadınlarda kullanım için endike değildir. Gebe kadınlarda vardenafil ile çalışma bulunmamaktadır.

Laktasyon dönemi

VAREKSİL kadınlarda kullanım için endike değildir.

Üreme yeteneği / Fertilite:

VAREKSİL kadınlarda kullanım için endike değildir. Fertilite verisi bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanım yeteneği üzerindeki etkisine dair çalışma yapılmamıştır.

Vardenafil ile yürütülen klinik çalışmalarda sersemlik ve anormal görme bildirildiğinden hastalar araç ya da makine kullanımı öncesinde VAREKSİL'e karşı nasıl reaksiyon verdiklerinin farkında olmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkilerGüvenlik profilinin özeti

Klinik çalışmalarda vardenafil film kaplı tablet veya 10 mg ağızda dağılan tablet ile bildirilen advers reaksiyonlar genel olarak geçici ve hafif ila orta derecededir. Hastaların $\geq$ %10'unda meydana gelen en yaygın olarak bildirilen advers ilaç reaksiyonu baş ağrısıdır.

Advers reaksiyonların listesi

Advers reaksiyonlar MEdDRA sıklık düzenine göre listelenmiştir: 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).

Her bir sıklık grubundaki advers reaksiyonlar, azalan ciddiyet sıralaması ile sunulmaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Seyrek: Konjunktivit

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: Sersemlik

Yaygın olmayan: Somnolans, parestesi ve disestezi

Seyrek: Senkop, nöbet, amnezi, geçici istemik atak

Bilinmiyor: Beyin kanaması

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu, 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

Bilinmiyor: Ani ölüm

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Sıcak basması

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 hastalığı, gastrit, gastrointestinal ve abdominal ağrı, ishal, kusma, bulantı, ağız kuruluğu



Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Transaminazlarda artış

Seyrek: Gamma-glutamyl-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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Hematuri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Ereksiyonda artış

Seyrek: Priapizm

Bilinmiyor: Penil kanama, hematospermi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: İyi hissetmeme

Seyrek: Göğüs ağrısı

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Penil kanama, hematospermi ve hematuri vardenafil dahil tüm PDE5 inhibitörlerinin kullanımıyla spontan olarak pazarlama sonrası ve klinik alıştırma vakasında bildirilmiştir.

VAREKSİL 20 mg film kaplı tablet dozda, yaşlı hastalar (≥ 65 yaş), genç hastalara (< 65 yaş) göre daha yüksek sıklıkta baş ağrısı (%16.2'ye karşın %11.8) ve sersemlik (% 3.7'ye karşın % 0.7) yaşamıştır. Yüksek tansiyon öyküsü olan hastalarda adverbs reaksiyonların (özellikle baş dönmesi) insdansı biraz daha yüksektir.

Pazarlama sonrası gözlemler***Vasküler bozukluklar***

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



Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Tek doz gönüllü çalışmalarında, 80 mg'a kadar vardenafil (film kaplı tablet) dozları bu doz dahil olmak üzere ciddi adverbs reaksiyonlarına yol açmaksızın tolere edilmiştir.

Vardenafil önerilen doz rejiminden (günde iki kez 40 mg film kaplı tablet) daha yüksek dozlarda ve daha sık uygulandığında şiddetli sırt ağrısı olguları bildirilmiştir. Bu olgu kaslara yönelik ya da nörolojik toksisite ile ilgili değildir.

Doz aşımı vakalarında, standart destekleyici önlemler gerekli şekilde 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: Ürolojikler, erektil disfonksiyonda kullanılan ilaçlar
ATC kodu: G04BE09

Vardenafil erektil disfonksiyonu olan erkeklerde erektil fonksiyonun düzeltilmesi için oral bir tedavidir. Doğal ortamda, yani cinsel uyarıyla penise kan akışını artırarak bozulmuş erektil fonksiyonu geri getirir.

Penil ereksiyon, hemodinamik bir süreçtir. Cinsel uyarı sırasında, nitrik oksit 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. cGMP düzeyi, bir taraftan guanilat siklaz aracılığıyla sentezlenme hızı ve diğer taraftan cGMP hidrolize edici fosfodiesterazlar (PDE'ler) yoluyla degradasyon hızı ile düzenlenmektedir.

Vardenafil insan korpus kavernozumunda en önemli PDE, cGMP-spesifik fosfodiesteraz tip 5'in (PDE5) güçlü ve seçici inhibitörüdür. Vardenafil, PDE5'i inhibe ederek korpus kavernozumda endojen nitrik oksitin etkisini güçlü bir şekilde artırır. Nitrik oksit cinsel uyarıya yanıt olarak serbest bırakıldığında PDE5'in vardenafil tarafından inhibisyonu, korpus



kavernozum içerisinde cGMP düzeylerinin artmasına yol açar. Bu sebeple, vardenafilin faydalı terapötik etkilerini oluşturabilmesi için cinsel uyarı gereklidir. *In vitro* çalışmalar vardenafilin, PDE5 üzerinde bilinen diğer fosfodiesterazlardan daha güçlü olduğunu göstermiştir. (PDE6'ya göre 15 katın üzerinde, PDE1'e göre 130 katın üzerinde, PDE11'e göre 300 katın üzerinde ve PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 ve PDE10'a göre 1,000 katın üzerinde).

Penil pletismografi (Rigiscan) çalışmasında, 20 mg vardenafil erkeklerin bazılarında 15 dakika gibi erken bir sürede, penetrasyon için yeterli olduğu göz önünde bulundurulmuş ereksiyonlar oluşturulmuştur (Rigiscan'de %60 rijidite). Bu bireylerin vardenafile toplam yanıtı, doz uygulamasından sonraki 25 dakikada, plaseboya kıyasla istatistiki açıdan anlamlı bulunmuştur.

Vardenafil, kan basıncında, olguların çoğunda klinik etkilere yol açmayan hafif ve geçici düşüşlere neden olur. 20 mg ve 40 mg vardenafil sonrasında sırtüstü yatar pozisyonundaki sistolik kan basıncında ortalama maksimum düşüş, placebo ile karşılaştırıldığında 20 mg vardenafil altında – 6,9 mmHg ve 40 mg vardenafil altında – 4,3 mmHg'dır. Bu etkiler, PDE5 inhibitörlerinin vazodilatör etkileriyle tutarlıdır ve muhtemelen vasküler düz kas hücrelerinde artan cGMP seviyelerinden kaynaklanmaktadır. Tekli ve çoklu 40 mg'a kadar oral dozlarda vardenafil, normal erkek gönüllülerin EKG'lerinde klinik olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır.

59 sağlıklı erkekte tek doz, çift kör, çaprazlama, randomize bir çalışmada, vardenafil (10 mg ve 80 mg), sildenafil (50 mg ve 400 mg) ve plasebonun QT aralığı üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Moksifloksasin (400 mg) etkin bir iç kontrol olarak dahil edilmiştir. QT aralığı üzerindeki etkiler dozdan bir saat (vardenafil için ortalama t_{max}) sonra ölçülmüştür. Bu çalışmanın birincil amacı, dozdan 1 saat sonraki zaman noktasında başlangıçtan itibaren, Fridericia düzeltme formülündeki ($QTcF = QT/RR^{1/3}$) değişikliklerle ölçüldüğü gibi, QTc aralığında tek bir 80 mg oral vardenafil dozunun plaseboya kıyasla 10 ms'n'den daha büyük etkisini dışlamaktır (yani etkisinin olmadığını göstermektir). Vardenafil sonuçları, plaseboya kıyasla 10 ve 80 mg dozlarda QTc'de (Fridericia) 8 msn (%90 GA: 6-9) ve 10 msn (%90 GA: 8-11) artış ve dozdan 1 saat sonra, plaseboya kıyasla 10 ve 80 mg dozlarda QTci'de 4 msn (%90 GA: 3-6) ve 6 msn (%90 GA: 4-7) artış göstermiştir. T_{max} 'ta, vardenafil 80 mg için sadece QTcF'deki ortalama değişiklik belirlenmiş çalışma sınırının dışında olmuştur (ortalama 10 msn, %90 GA: 8-11). Bireysel düzeltme formülleri kullanıldığında değerlerin hiçbirisi limiti aşmamıştır.

44 sağlıklı gönüllüyü içeren ayrı bir pazarlama sonrası çalışmada, 10 mg vardenafilin tekli dozu veya 50 mg sildenafilin tekli dozu, karşılaştırılabilir QT etkisine sahip bir ilaç olan 400 mg'lık gatifloksasinle eşzamanlı olarak birlikte uygulanmıştır. Hem vardenafil hem de sildenafil her iki ilacın tek başına etkisi iki ilacın tek başına etkisi ile karşılaştırıldığında Fridericia QTc



etkisinde 4msn (vardenafil) ve 5msn'lik (sildenafil) göstermiştir. Bu QT değışikliklerinin gerçek klinik etkisi bilinmemektedir.

Vardenafil 10 mg ağızda dağılan tablet ile yürütölen klinik çalışmalar hakkında ilave bilgi

Vardenafil 10 mg ağızda dağılan tabletin etkililiğı ve güvenliiliğı 12 hafta süreyle tedavi gören randomize 701 erektil disfonksiyon hastasını kapsayan iki çalışmadaki geniş bir popölasyonda ayrı ayrı gösterilmiştir. Hastaların önceden tanımlanan alt gruplardaki dağılımı, yaşlı hastaları (%51), diabetes mellitus öyküsü olan hastaları (%29), dislipidemi (%39) ve hipertansiyonu (%40) kapsamaktadır.

Vardenafil 10 mg ağızda dağılan tablet ile yapılan iki çalışmadan havuzlanmış verilerde, IIEFEF bölgesi skorları plaseboya karşı vardenafil 10 mg ağızda dağılan tablet ile anlamlı olarak daha yüksektir.

Klinik çalışmalarda bildirilen tüm cinsel girişimlerin %71'inde başarılı penetrasyon gerçekleşmiş iken, bu oran plasebo grubunda tüm girişimlerde %44 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar alt gruplarda, yaşlı hastalarda (%65), diabetes mellitus öyküsü olan hastalar (%63), dislipidemi öyküsü olan hastalarda (%66) ve hipertansiyonu olan hastalarda (%70) da yansıtılmış, tüm cinsel girişimlerde başarılı penetrasyon bildirilmiştir.

Vardenafil 10 mg ağızda dağılan tablet kullanımında bildirilen tüm cinsel girişimlerin yaklaşık %63'ü ereksiyonun korunması açısından, plasebo kontrollü cinsel girişimlerin yaklaşık %26 olan oranına kıyasla, başarılı olmuştur. Önceden tanımlanan alt gruplarda, vardenafil 10 mg ağızda dağılan tablet kullanımında bildirilen tüm girişimlerin %57'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.

Klinik alışmalar hakkında ilave bilgi

Klinik çalışmalarda, vardenafil erektil disfonksiyonu (ED) olan ve birçoğunda çoklu eşlik eden hastalık tabloları bulunan 18-89 yaş aralığındaki 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.

Aşağıdaki hasta grupları temsil edilmiştir: yaşlı (%22), hipertansiyonu olan hastalar (%35), diabetes mellitus (%29), iskemik kalp hastalığı ve diğerk kardiyovasköler hastalıklar (%7), kronik pulmoner hastalık (%5), hiperlipidemi (%22), depresyon (%5), radikal prostatektomi (%9). Aşağıdaki gruplar klinik çalışmalarda iyi temsil edilmemiştir: yaşlı (>75 yaş, %2,4) ve belirli kardiyovasköler rahatsızlıkları olan hastalar (bkz. bölüm 4.3). CNS hastalıkları (omurilik yaralanması hariç), şiddetli böbrek veya karaciğerk yetmezliğı olan hastalar, pelvik cerrahi



(sinirleri koruyucu prostatektomi hariç), veya travma veya radyoterapi ve hipoaktif cinsel istek veya penil anatomik deformiteler ile ilişkili klinik çalışma yapılmamıştır.

Pivotal çalışmalar dahilinde, vardenafil ile tedavi (film kaplı tabletler) plaseboya kıyasla ereksiyon fonksiyonu sonuçlarında iyileşme göstermiştir. Doz alımından sonra dört ila beş saate kadar cinsel ilişki deneyen az sayıda hastada penetrasyon ve ereksiyonun sürdürülmesi başarı oranı sürekli olarak plasebodan yüksektir.

Eretil fonksiyon bozukluğu olan geniş bir erkek popülasyonu ile yapılan sabit dozlu çalışmalarda (film kaplı tabletler) üç aylık bir çalışma periyodunda plasebo alan hastaların %49'una kıyasla, hastaların %68'inde (5 mg), %76'sında (10 mg) ve %80'inde (20 mg) başarılı penetrasyonlar sağlanmıştır (SEP 2). Bu geniş ED popülasyonunda ereksiyonu koruma becerisi plasebo alan hastalardaki %29'a kıyasla, %53 (5 mg), %63 (10 mg) ve %65 (20 mg) olarak verilmiştir.

Majör etkililik çalışmalarından toplanmış verilerde, vardenafil ile başarılı penetrasyon yaşayan hastaların oranı aşağıdaki gibidir: psikojenik eretil fonksiyon bozukluğu (%77-87), karışık eretil fonksiyon bozukluğu (%69-83), organik eretil fonksiyon bozukluğu (%64-75), yaşlılar (%52-75), iskemik kalp hastalığı (%70-73), hiperlipidemi (%62-73), kronik pulmoner hastalık (%74-78), depresyon (%59-69) ve eşzamanlı olarak anti-hipertansifler ile tedavi edilen hastalar (%62-73).

Diabetes mellitusu olan hastalar ile yürütülen bir klinik araştırmada vardenafil, 10 mg ve 20 mg dozlarında, eretil fonksiyon alan skorunu, başarılı bir cinsel ilişki için yeterince uzun bir ereksiyon sağlama ve sürdürme yeteneğini ve penis sertliğini plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde artırmıştır. Üç aylık tedaviyi tamamlayan hastalarda ereksiyon oluşması ve koruma becerisi için yanıt oranları 10 mg'da %61 ve %49 ve 20 mg'da %64 ve %54 iken plasebo alan hastalarda %36 ve %23'tür.

Prostatektomi sonrası hastalarda yapılan klinik bir çalışmada vardenafil, 10 mg ve 20 mg dozlarında, eretil fonksiyon alanı skorunu, başarılı bir ilişki için yeterince uzun bir ereksiyon sağlama ve sürdürme yeteneğini ve penis sertliğini plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde artırmıştır. Üç aylık tedaviyi tamamlayan hastalar için, ereksiyon oluşması ve sürdürme becerisi için yanıt oranları 10 mg'da %47 ve %37 ve 20 mg'da %48 ve %34 iken plasebo alan hastalarda %22 ve %10'dur.

Omurilik yaralanması olan hastalarda yürütülen değişken dozlu klinik bir çalışmada vardenafil eretil fonksiyon alanı skorunda, başarılı bir ilişki için yeterince uzun bir ereksiyon sağlama ve sürdürme yeteneğini ve penis sertliğini plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde artırmıştır. Normal



IIEF alanı skoruna (≥ 26) dönen hasta sayısı plaseboda %9 iken vardenafilde %53'tür. Ereksiyon oluşması ve sürdürme becerisi için yanıt oranları, üç aylık tedaviyi tamamlayan hastalarda, plasebo için %41 ve %22 iken vardenafil için %76 ve %59 olup, bu oranlar klinik ve istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,001$).

Uzun dönem çalışmalarda vardenafilin güvenliliği ve etkililiği korunmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Biyoeşdeğerlik çalışmaları, vardenafil 10 mg ağızda dağılan tabletin vardenafil 10 mg film kaplı tablet ile biyolojik olarak eşdeğer olmadığını göstermiştir. Bu nedenler ağızda dağılan formülasyon, vardenafil 10 mg film kaplı tablet ile eşdeğer olarak kullanılmamalıdır.

Emilim:

Vardenafil film kaplı tablette, vardenafil oral uygulamadan sonra bazı erkeklerde on beş dakika gibi kısa bir sürede, gözlemlenen maksimum plazma konsantrasyonları ile hızla emilir. Bununla birlikte açlık koşullarında oral dozlamamanın uygulamaların %90'ında maksimum plazma konsantrasyonuna 30 ila 120 dakikada (medyan 60 dakika) ulaşılır. Ortalama mutlak oral biyoyararlanım %15'tir. Oral uygulama sonrasında Vardenafil EAA ve C_{maks} değerleri, önerilen doz aralığında (5-20 mg) doz ile hemen hemen orantılı olarak artar.

Vardenafil film kaplı tabletler yağ içeriği yüksek bir öğün (%57 oranında yağ içeren) ile alındığında, absorpsiyon oranı azalır, medyan t_{maks} değeri 1 saat artar ve C_{maks} değeri ortalama %20 azalır. Vardenafil EAA değeri etkilenmez. Normal bir öğünden sonra (%30 yağ içeren), vardenafil emilim hızı ve boyutu (C_{maks} , t_{maks} , ve EAA) açlık koşullarındaki uygulama ile karşılaştırıldığında değişmemiştir.

Vareksil 10 mg ağızda dağılan tablet susuz uygulandıktan sonra vardenafil hızlı bir şekilde emilir. C_{maks} 'a ulaşmak için medyan süre 45 ila 90 dakika arasında değişkenlik sergilemiştir ve film kaplı tablet ile karşılaştırıldığında benzer ya da az miktarda gecikmiştir (8 ila 45 dakika arası). Film kaplı tabletlere kıyasla 10 mg ağızda dağılan tablet ile, ağız boşluğunda az miktarda ilacın lokal oral emiliminin bir sonucu olarak, ortalama vardenafil EAA'sı %21 ila %29 (orta yaşlı ve yaşlı ED hastaları) ya da %44 (genç sağlıklı bireyler) artmıştır. Ağızda dağılan tablet ve film kaplı tablet arasında ortalama C_{maks} arasında tutarlı bir fark bulunmamaktadır.

Vardenafil 10 mg ağızda dağılan tableti yüksek yağ içerikli öğünle beraber alan hastalarda, vardenafil EAA ve t_{maks} değerleri üzerinde bir etki gözlenmemiştir; ancak tokluk koşullarında vardenafil C_{maks} 'ı %35 azalmıştır. Bu sonuçlara dayanarak vardenafil 10 mg ağızda dağılan tablet yemeklerden önce ya da sonra alınabilir.



Vardenafil 10 mg ağızda dağılan tablet su ile alınırsa, EAA %29 azalır, Cmaks değişmeden kalır ve medyan tmaks susuz alımlara kıyasla 60 dakika kadar kısalmır. Vardenafil 10 mg ağızda dağılan tablet sıvı olmadan alınmalıdır.

Dağılım:

Vardenafilin kararlı durumda ortalama dağılım hacminin 208 L olması, dokulara dağıldığını gösterir.

Vardenafil ve dolaşımda bulunan majör metaboliti (M1) plazma proteinlerine yüksek ölçüde bağlanır (vardeafil ya da M1 için %95 civarında). Hem vardenafil hem de M1 için, bu protein bağlanması toplam ilaç konsantrasyonlarından bağımsızdır.

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

Biyotransformasyon:

Film kaplı tabletteki vardenafil, sitokrom P450 (CYP) izoform 3A4 yoluyla ve bazı CYP3A5 ve CYP2C9 izoformlarının katkısıyla, esas olarak hepatik metabolizasyona uğrar.

İnsanlarda dolaşımdaki majör metabolit (M1) vardenafilin desetilasyonundan kaynaklanır ve yaklaşık 4 saatlik plazma eliminasyon yarı ömrüyle daha fazla metabolizmaya maruz kalmaktadır. M1'in bir kısmı, sistemik dolaşımda glukuronit formundadır. Metabolit M1, vardenafil ile benzer bir fosfodiesteraz seçicilik profili ve vardenafile kıyasla yaklaşık %28 oranında in vitro PDE5 inhibitör potensi sergilemektedir, bu da yaklaşık %7'lik bir etkililik katkısıyla sonuçlanmaktadır.

Vardenafil 10 mg ağızda dağılan tableti alan hastalarda vardenafilin ortalama terminal yarılanma ömrü 4-6 saat arasında değişmiştir. Metabolit M1'in eliminasyon yarı ömrü, ana ilaca benzer şekilde 3 ila 5 saat arasındadır.

Eliminasyon:

Vardenafilin toplam vücut klerensi 56 L/saat'tir ve terminal yarılanma ömrü yaklaşık 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.



Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan gönüllülerde (kreatinin klerensi: 30-80 mL/dak), vardenafil farmakokinetiği, böbrek fonksiyonları normal olan kontrol grubundakine benzer bulunmuştur. Şiddetli böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi ($CrCl$) <30 mL /dak) gönüllülerde, böbrek yetmezliği olmayan gönüllülere kıyasla, ortalama EAA değeri %21 artmış ve ortalama C_{maks} değeri %23 azalmıştır. Kreatinin klerensi ve vardenafil maruziyeti (EAA ve C_{maks}) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2). Vardenafilin diyaliz gereksinimi olan hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir (bkz. Bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ile orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child- Pugh A ve B), vardenafil klerensi karaciğerdeki yetmezliğin derecesiyle orantılı olarak azalmıştır. Hafif derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh A), ortalama EAA ve C_{maks} değerleri, sağlıklı kontrol deneklerine sırasıyla %17 ve %22 oranında artmıştır. Orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh B), sağlıklı kontrol deneklerine kıyasla, ortalama EAA ve C_{maks} değeri sırasıyla %160 ve % 133 oranında artmıştır (bkz. Bölüm 4.2). Vardenafilin şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir (bkz. Bölüm 4.3).

Geriatrik popülasyon:

Sağlıklı yaşlı gönüllülerde (65 yaş ve üzeri) vardenafilin hepatik klerensi, daha genç yaştaki (18-45 yaş) gönüllülerdekine kıyasla düşük bulunmuştur. Ortalama olarak, vardenafil film kaplı tablet kullanan yaşlı erkeklerin, genç erkeklerden %34 daha yüksek bir C_{maks} değeri ve %52 daha yüksek bir EAA değerine sahip olduğu görülmüştür (bkz. Bölüm 4.2.).

Vardenafil ağızda dağılan tablet 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.



5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

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

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi:

- Mikrokristalin selüloz
- Krospovidon
- Magnezyum stearat
- Silikon dioksit
- Opadry Orange
- Polietilen glikol
- Hidroksipropilmetilselüloz
- Titanyum dioksit
- Sarı demir oksit
- Kırmızı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Al/PVC-PVDC blisterli, 4 tablet olarak, karton kutuda kullanma talimatı ile birlikte sunulur.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine ne uygun olarak imha edilmelidir.



7. RUHSAT SAHİBİ

Vefa İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Beylikdüzü OSB Mah. 2. Cadde No:3/2

Beylikdüzü/İstanbul

Telefon: (0212) 438 70 85

Faks : (0212) 438 70 87

8. RUHSAT NUMARASI

2019/352

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.07.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

