

Vardenafil ADT

(Farmakokinetik ve Farmakodinami)

Doç. Dr. Muammer Kendirci
İstanbul Cerrahi Hastanesi Üroloji Kliniđi

TÜD Marmara Şube Aylık Toplantı, İstanbul, 18.01.2012

Farmakolojik Tanımlar

- Farmakokinetik

- İlaçların vücuda emilimi, dağılımı, dönüşümü ve atılması gibi süreçlerini matematiksel modeller kurarak incelenmesi (Vücudun ilaç üzerine etkisi)

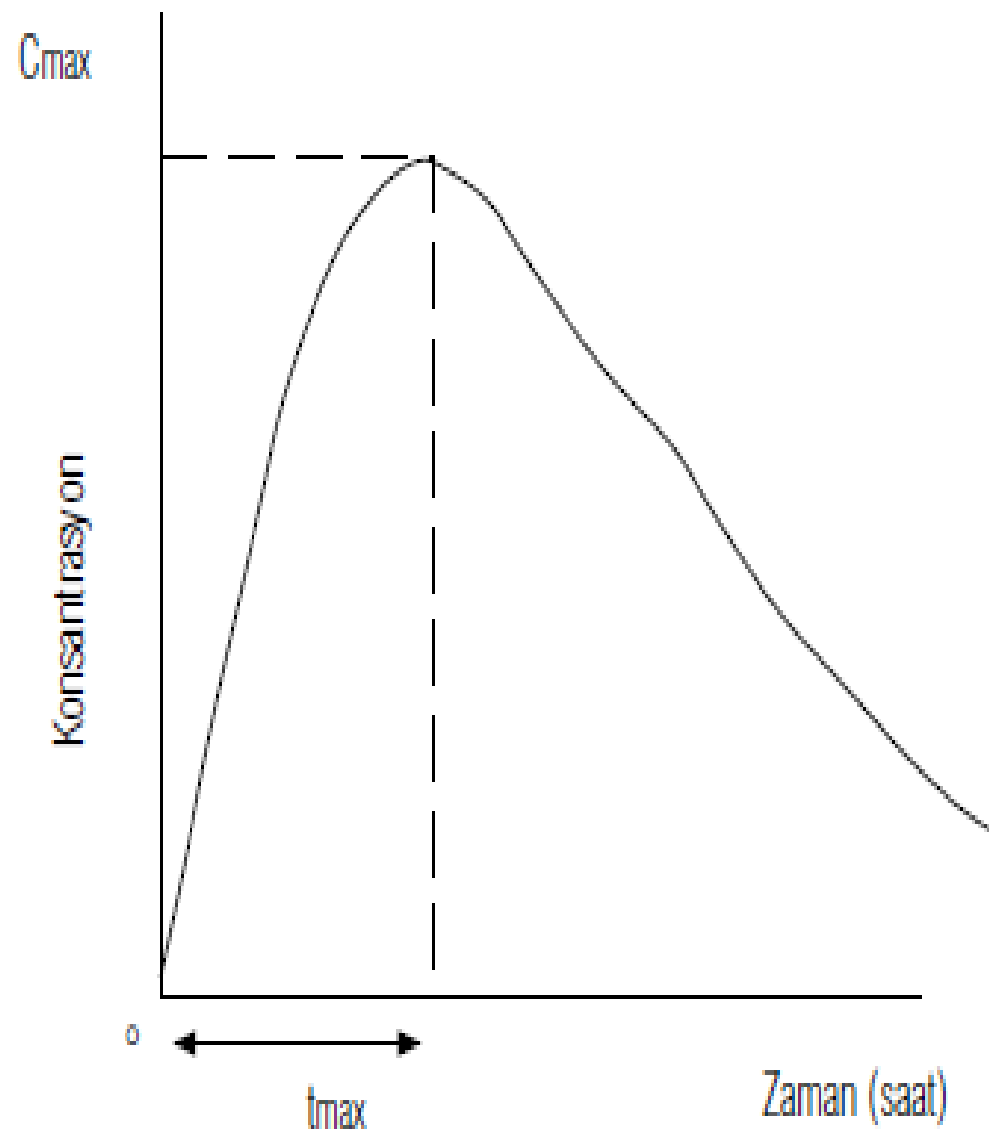
- Farmakodinami

- İlaçların vücutta yaptığı etkilerin incelenmesi

A. Farmakokinetik

Farmakokinetik Tanımlar

- **Biyoyararlanım**
 - İlaçların temel farmakokinetik özelliklerinden biri
 - Uygulanan ilaç miktarının sistemik dolaşıma geçen oranı
- **C_{max}**
 - İlacın plazma maksimum konsantrasyonu
- **t_{max}**
 - Maksimum konsantrasyona erişmek için gerekli zaman



Farmakokinetik Tanımlar

- $t_{1/2}$
 - İlacın başlangıçtaki miktarın yarısına düşmesi için gereken zaman
- **AUC (biyoyararlanım)**
 - Eğri altında kalan alanın yüzölçümü
 - Dozla orantılı
- **EC₅₀**
 - Bir ilacın maksimum etkisinin yarısını oluşturan konsantrasyon

12769

- Faz I, **sağlıklı**, 18-50 yaş E, VKİ 18-29,9
- Randomize, açık uçlu, 4'lü çapraz geçişli
- **Vardenafil ADT ve vardenafil FKT**

Amaçlar

- Yağlı yiyeceklerin etkisi
- Fazla kalorili kahvaltının etkisi
- Suyla alınmanın etkisi
- En az 10 saat açlığın etkisi

13396

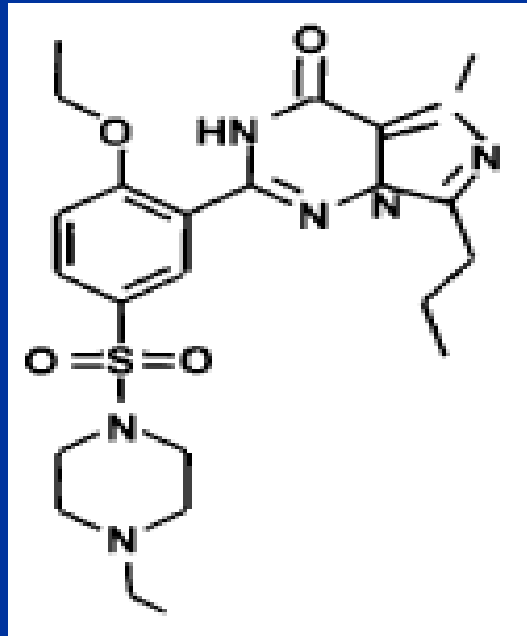
- Faz I, ED'li hastalar, ≥ 18 yaş, VKİ 18 – 32, açık uçlu
- Yaşa göre ayrılmış (≤ 45 , 46 – 64, 65 – 69, ≥ 70 yaş)
- ADT ve FKT farmakokinetik karşılaştırma
- ADT çok sayıda günlük tek doz vs FKT 10 mg tek doz
- 1. gün FCT 10 mg izleyen 2 gün *wash-out*
- 4. ve 13. günde aç karnına ADT
- 5. ve 12. gün arası tok karnına ADT
- Vardenafil ve metaboliti M1 ölçümleri

12093

- Faz III, ED'li hastalar, ≥ 18 y, 65 yaş altı – üstü 1:1
- Randomize, çift-kör, paralel gruplu, çok merkezli, 12 hf.lık
- Vardenafil ADT vs PLC; farmakokinetik (25 p), etkinlik ve güvenlik çalışması
- Gerektiği zaman vardenafil ADT
 - En çok günde bir tane
- Susuz alınan ADT
- Aç karnına ADT
- Vardenafil ve metaboliti M1 ölçümleri

Farmakokinetik

- Vardenafil ADT ve FKT genel olarak benzer farmakokinetiğe sahip ancak biyoekivalan değil
- Birbirleriyle değişemezler
- Dolaşımdaki metaboliti M1 açısından benzerler



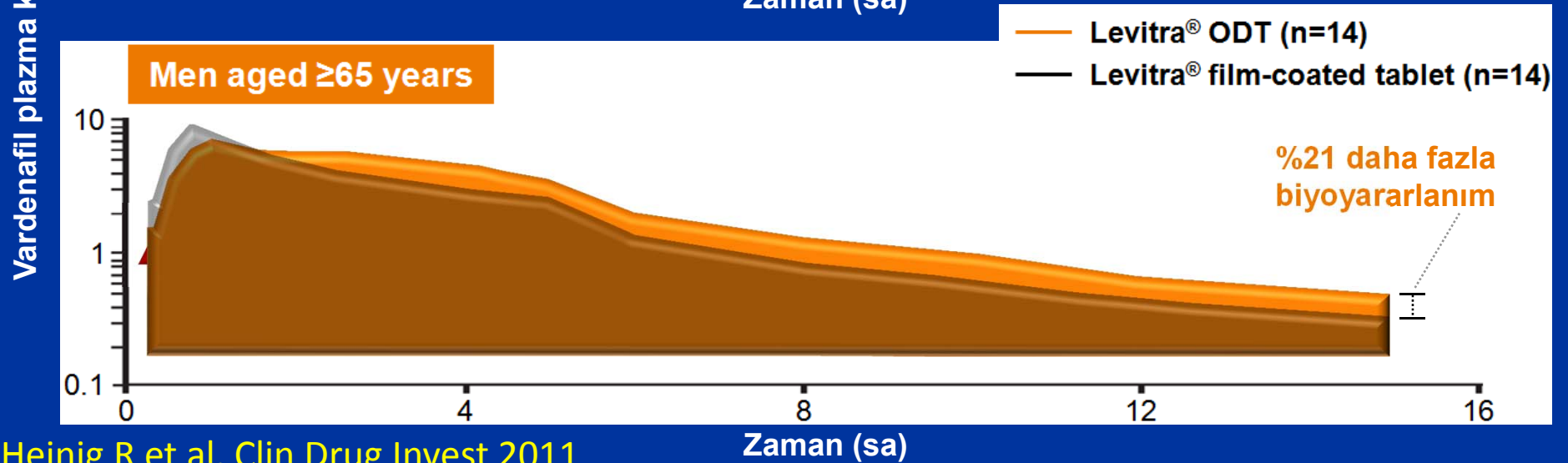
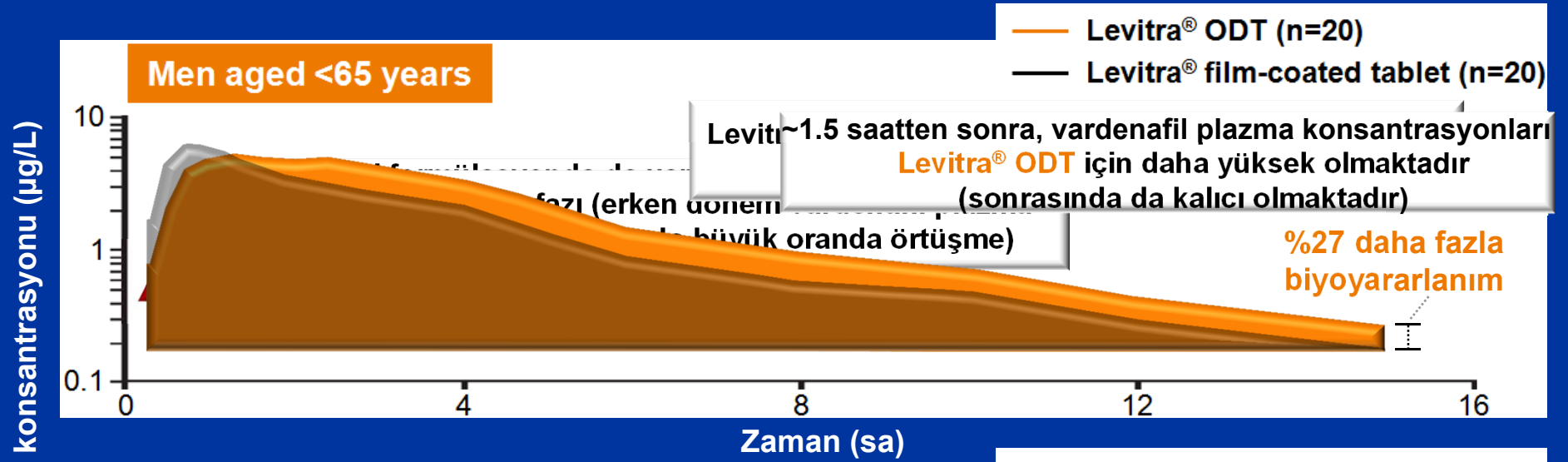
A-1. Emilim

Vardenafil ADT 9 sn'de ağızda dağılır ve hemen emilir (20 dk. sonra; ADT=FKT)

1. Hızlı GI emilim (tükürükle GIS'e geçer % 92)
2. Yavaş oral mukozal emilim (% 8)

(Bu iki farklı emilimle uzun süreli yüksek konsantrasyon)

2. Plazma Konsantrasyon/Biyoyararlanımı (Aç karnına ve susuz ADT alımı)



A-2. Plazma Konsantrasyon/Biyoyararlanımı

- ADT/FKT alındıktan **20 dk.** sonra plazmada ölçülebilir düzeyde
- Erken dönem emilim fazları benzer
- Vardenafil ADT'de FKT' e göre **5-10 dakika daha geç etki başlangıcı**
- Vardenafil FKT **daha çabuk C_{max} 'a ulaşır daha hızlı konsantrasyon kaybı**
- Optimum terapötik etki için illa C_{max} **değerine ulaşmak gerekmez**
- ADT plazma konsantrasyonu FKT'ten farklı olarak alınımdan **1 - 1,5 saat** sonra bile yüksek olmakta ve bu şekilde devam eder, bu yüzden de ADT'de **AUC_{∞} % 21 - 44 daha ↑ (biyoyararlanım)**

A-2. Plazma Konsantrasyonu

t_{\max}

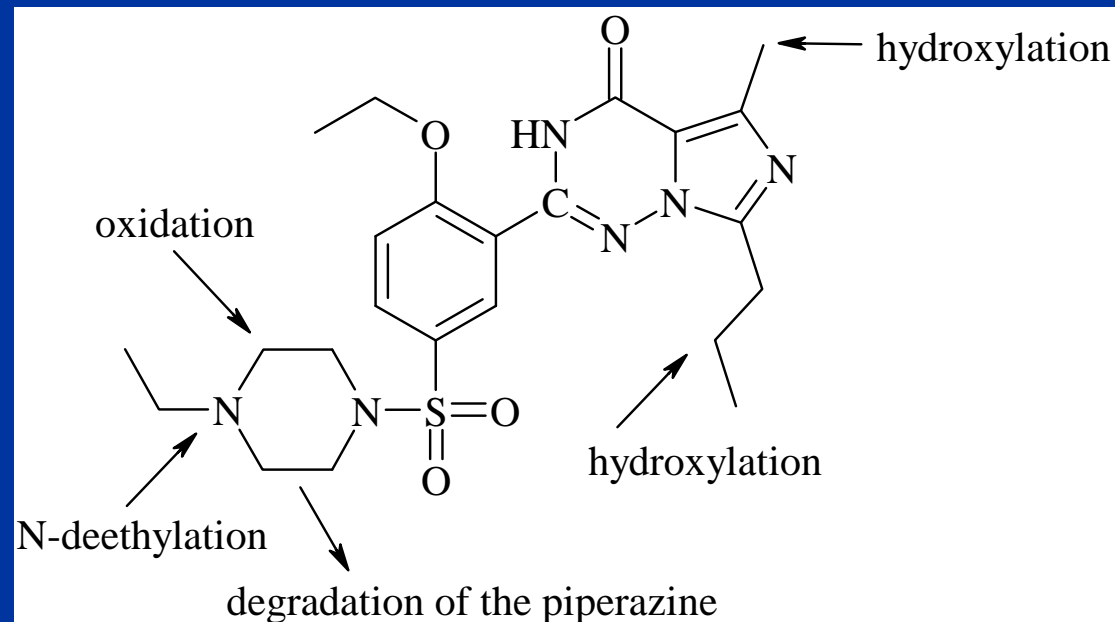
- ADT alan genç ve yaşlı olgularda FKT'ten biraz daha uzun
 - Tmax 0.88 – 1.5 saat vs 0.75 saat
 - Oral mukozal absorpsiyon nedeniyle gecikme

C_{\max}

- Tek dozla ortanca ADT'de FKT'den % 15 daha fazla
- Tüm yaş gruplarında eşit
- Lokal emilimin belirgin bir katkısı yok

A-3. Metabolizma

- Hepatik sitokrom P450 (CYP) ile metabolize (Öz. **CYP3A4**)
- CYP3A5 ve CYP2A9 ile de zayıf metabolizasyon
- Desetilasyonle **N-desetil (M1)** oluşur
 - PDE-5 için in vitro potens ana molekülün **% 28'i**
 - Toplam aktivitenin de **% 7'sinden** sorumlu



A-4. Eliminasyon

- % 91 - 95 feçesle
- % 2 - 6 idrarla
- Eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2\beta}$) benzer
 - ADT 4,2 - 6 saat vs FKT 4,5 - 6,2 saat
- Geometrik ort. toplam klirens
 - ODT 237-334 L/saat
 - FKT'de 287-425 L/saat

A-5. Farmakokinetik İlaç Etkileşimleri

- CYP inhibitörleri ve aktivatörleriyle etkileşebilir
- **Ketokanazol**
 - CYP3A4 inhibitörü
 - FKT'de AUC'de 10 kat C_{max} 'da 4 kat artış
- **Eritromisin**
 - CYP3A4'ün orta derecede inhibitörü
 - AUC'de 4 kat ve C_{max} 'da 3 kat artış
- **İndinavir ve ritonavirde**
 - Benzer artışlar

A-5. Farmakokinetik İlaç Etkileşimleri

CYP3A4 inhibitörleri

- Eritromisin
- Ketokonazol
- Klaritromisin
- İtrakonazol
- İndinavir
- Ritonavir
- Sakuinavir
- Atazanavir
- Greyfurt suyu

**Vardenafil ADT ile beraber
kullanılmamalı**

A-5. Farmakokinetik İlaç Etkileşimleri

Vardenafil ADT'nin etkilemediği
CYP'ler

- CYP1A2
- CYP2A6
- CYP2E1

M1'in en çok etkilediği CYP

- CYP3A4

A-5. Farmakokinetik İlaç Etkileşimleri

- CYP2C8
- CYP2C9
- CYP2C19
- CYP2D6
- CYP3A4



**Vardenafil tarafından zayıf
inhibisyon**

A-5. Farmakokinetik İlaç Etkileşimleri

- Varfarin
- Digoksin
- Gliburid
- Ranitidin, Simetidin
- Nifedipin
- Aspirin
- Alkol
- MgAlOH

Vardenafil ODT'yle birlikte alınmaları klinik açıdan anlamlı değişime yol açacak farmakolojik etkileşime yol açmazlar

A-6. Yemekle Etkileşim

- Yiyeceklerin absorpsiyon üzerine etkisi yok
- Yağlı ve yüksek kalorili yiyeceklerden sonra (toklukla) C_{\max} % 35 azalmasına rağmen biyoekivalan sınırlar içinde (% 80 – 125)
- Yemek ADT'nin biyoyararlanımına etkisiz

A-7. Suyla Etkileşim

- Susuz alındığında saniyeler içinde dil üstünde dağılım

Açken suyla alınmada token susuz alınmaya göre;



- AUC'de % 29 ↓
- t_{\max} 'da 1 saatlik ↑
- C_{\max} aynı

A-8. Yaşın Etkisi

≥ 65 yaş AUC_{∞}

- < 65 yaşa göre % 41 \uparrow
- ≤ 45 yaşa göre % 39 \uparrow

C_{max}

- < 65 yaşa göre % 24 \uparrow
- ≤ 45 yaşa göre % 21 \uparrow

$t_{1/2}$

- Yaşlılarda \uparrow (6 vs 4,4 saat)
 - Dağılım haciminde artış
 - Metabolizmada yavaşlık
 - Hepatik kan akımında azalma

- ADT'nin maruz kaldığı bu etki FKT'e göre daha az
 - Artan yaşla ağız mukozasından emilimde azalma

Bu farmakokinetikler

linik olarak anlamlı değil

A-9. Yineleyen Ardışık Günlük Dozların Etkisi

- Farmakokinetiğe etkisi yok
- AUC_{∞} 'de ve C_{\max} 'a etki yok
- M1 metabolit miktarında değişiklik yok

B. Farmakodinami

B-1. Aktivite

- Etkin, seçici ve potent PDE-5 inhibitörü
- Seksüel uyarı sonucu artan NO varlığında etkin
- Korpus kavernozumda cGMP'yi artırıyor
- KKDK ve penil vasküler DK gevşemesi ve kan akımında artış
- M1 metabolitin PDE-5i potensi vardenafilin % 28'i, toplam etkiye katkısı % 7

B-2. Kardiyovasküler Etki

- FKT'nin ağızdan kullanımı sonrasında
 - Supin pozisyonda sistolik kan basıncında ort. **6,9 - 4,3 mm/Hg ↓**
 - **Alfa blokerle birlikte kullanımda** bu düşüş daha fazla ve anlamlı
 - Egzersiz sırasında **ilk göğüs ağrısı** hissine etkisi plasebodan farklı değil
 - **İskemik eşiğe** kadar olan süreyi uzatıyor
 - **Aortik stenozda** kullanımı sakıncalı
 - QT aralığına etkisi tam kanıtlanmamış

B-2. Kardiyovasküler Etki

Kullanımında dikkatli olunacak KVS durumları

- Hipokalemi
- Konjenital QT uzaması olanlar
- Sınıf IA antiaritmik (Prokainamid, Kinidin)
- Sınıf III antiaritmik (Amiodaron, Sotalol)
- Nitratlarla kullanımı KE

B-3. Göze Etki

- Vardenafil FKT 10 mg
 - Göz içi basıncı arttırmıyor
 - Orbital hemodinamiye etki yok
 - Diastol sonu santral retinal arter kan akımı velositesini hafif miktarda arttırıyor
 - NAION'da kullanımı KE

B-4. α Bloker + Vardenafil

- ADT'yle ilgili veri henüz yok
- Sabit dozda α bloker kullanan hastalarda 5 mg vardenafil FKT kullanılabilir
- ABD'de birlikte alımı KE
- Aynı anda da verilmemeli
- Tamsulosin için bu gerekmiyor
- Vardenafil ADT α adrenerjik reseptör blokeri kullananlara başlanmamalı, fakat daha önce FKT kullananlarda ADT başlanabilir

Sonuçlar-1

ADT'de FKT' e göre

- Daha ↑ biyoyararlanım (% 21 – 44): Oral mukozal emilim
- T_{\max} daha uzun (1,5 vs 0.75 saat; lokal yavaş emilim)
- C_{\max} ve $t_{1/2}$ benzer
- Klinik etkide farmakokinetiğe bağlı fark yok

Sonuçlar-2

Yağdan ve yüksek kalorili yemek

- AUC ve t_{\max} etkilenmiyor
- C_{\max} azalıyor fakat klinik açıdan önemsiz

ADT susuz alınmalı

- Suyla alındığında FKT'le benzer farmakokinetik özellikler
- **Biyoyararlanım avantajı ortadan kalkıyor**

Sonuçlar-3

Yaşın etkisi

- ≥ 65 yaş AUC ve C_{\max} ↑
- Yaşın ADT'ye etkisi FKT'le benzer
- **Etkinlik, güvenilirlik ve tolerabiliteye etki yok**

Yineleyen dozun etkisi

- AUC, t_{\max} ve C_{\max} değişmiyor
- **Farmakokinetiğe etki etmiyor**