KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ERELONG 50 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Sildenafil sitrat	70,241 mg (50 mg sildenafile eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	3,24 mg
Kroskarmelloz sodyum	12,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Mavi renkli, dörtgen, bikonveks film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ERELONG, yeterli bir seksüel performans için gerekli penil ereksiyonun sağlanamaması veya sürdürülememesi olarak tanımlanan erektil disfonksiyonun semptomatik tedavisinde endikedir.

ERELONG'un etkili olabilmesi için seksüel stimülasyon gereklidir.

ERELONG kadınlarda endike değildir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yeterli bir seksüel performans için gerekli penil ereksiyonun sağlanamaması veya sürdürülememesi olarak tanımlanan erektil disfonksiyonun semptomatik tedavisinde çoğu hasta için önerilen doz, gerektikçe, cinsel aktiviteden yaklaşık bir saat önce alınan 50 mg'dir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Etkinlik ve tolerabiliteye bağlı olarak, önerilen en yüksek doz olan 100 mg'a yükseltilebilir ya da 25 mg'a düşürülebilir. Önerilen en yüksek doz 100 mg'dir. Önerilen en yüksek doz sıklığı günde bir kezdir.

Uygulama şekli:

ERELONG tabletleri oral olarak uygulanır.

Etkinin başlaması, yemeklerle beraber alındığında aç karnına alınmasına kıyasla gecikebilir (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik Özellikler).

Güçlü sitokrom P450 CYP3A4 inhibitörleri (örn. eritromisin, sakinavir, ketokonazol, itrakonazol) ile birlikte kullanım, artan sildenafil plazma konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri). Yüksek plazma konsantrasyonları gerek advers olayları gerekse etkinliği artıracağı için bu hastalarda 25 mg'lık bir başlangıç dozu düşünülmelidir.

Ritonavir HIV ile enfekte olmayan sağlıklı gönüllülerde sistemik sildenafil konsantrasyonlarını çok büyük oranda arttırmıştır (EAA'da 11 katı kadar artış, Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri), bu farmakokinetik veriler göz önünde bulundurularak, 48 saatlik bir dönem içinde 25 mg'lık bir sildenafil dozunun aşılmaması önerilmektedir.

Sildenafilin nitratların hipotansif etkilerini potansiyelize ettiği gösterilmiştir ve bu nedenle nitrik oksit açığa çıkaran bileşikler veya nitratların herhangi bir formu ile beraber kullanılması kontrendikedir (Bkz Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

ERELONG'un alfa-blokerler ile birlikte kullanıldığı durumlarda, postüral hipotansiyon gelişme potansiyelini en aza indirmek için, sildenafil tedavisine başlanmadan önce hastalar alfa-bloker tedavisi ile stabilize edilmiş olmalıdır. İlave olarak, sildenafil tedavisine düşük dozlarda başlanması da düşünülmelidir. (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Hafif-orta şiddette (kreatinin klerensi = 30 - 80 mL/dakika) renal bozukluğu olan hastalarda (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler / Böbrek Yetmezliği) dozaj ayarlamaları gerekli değildir. Şiddetli renal bozukluğu (kreatinin klerensi <30 mL/dakika) olan hastalarda sildenafil klerensi azaldığından 25 mg'lık doz düşünülmelidir.

Hepatik bozukluğu olan hastalarda (örneğin sirozda) sildenafil klerensi azaldığından (Bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler / Karaciğer Yetmezliği) 25 mg'lık doz düşünülmelidir.

Pediyatrik popülasyon: Sildenafil çocuklarda (18 yaşından küçüklerde) endike değildir.

Geriatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda dozaj ayarlamaları gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

• İlacın herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda kontrendikedir.

• Nitrik oksit / siklik GMP yolu üzerine bilinen etkisi ile uyumlu olarak (Bkz. Bölüm 5. Farmakolojik Özellikler), sildenafilin nitratların hipotansif etkilerini potansiyelize ettiği gösterilmiştir ve bu nedenle nitrik oksit açığa çıkaran bileşikler (amil nitrat, butil nitrat gibi) veya nitratların herhangi bir formu ile beraber (Nitrogliserin, isosorbid mononitrat, isosorbid nitrat, pentaeritritol tetranitrat, eritritol tetranitrat, isosorbid dinitrat / fenobarbital gibi) verilmesi kontrendikedir.

• Non-arteritik anterior iskemik optik nöropatisi olanlarda kontrendikedir.

• Erektil disfonksiyonda kullanılan ilaçlar (sildenafil dahil) seksüel aktivitenin tavsiye edilmediği hastalarda (stabil olmayan anjina gibi ciddi kardiyovasküler bozukluklar ve ciddi kardiyak hastalıklarda) önerilmez.

Sildenafilin güvenliliği aşağıdaki hasta gruplarında çalışılmamıştır dolayısıyla daha ileri bilgi edininceye kadar bu hastalarda kullanılması kontrendikedir:

• Ciddi karaciğer yetmezliği,

• Hipotansiyon (Kan basıncı< 90/50 mm Hg),

• Geçirilmiş miyokard enfarktüsü olanlar,

• Retinitis pigmentosa gibi herediter dejeneratif retinal bozukluğu olanlar (bu hastaların az bir kısmında genetik retinal fosfodiesteraz bozukluğu vardır).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Farmakolojik tedaviye başlamadan önce, erektil disfonksiyonu teşhis etmek, altta yatan potansiyel sebepleri belirlemek için hastanın anamnezinin tam olarak alınması ve fizik muayenesi gereklidir.

Seksüel aktiviteye eşlik eden belli derecede kardiak risk söz konusudur. Bu nedenle, hekim erekfil disfonksiyon tedavisine başlamadan önce hastanın kardiyovasküler durumunu tetkik etmelidir.

Seksüel aktivite tavsiye edilmeyen erkeklerde erektil disfonksiyon ajanları kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Miyokard enfarktüsü, ani kardiyak ölüm, ventriküler aritmi, serebrovasküler hemoraji ve geçici iskemik atak da dahil olmak üzere ciddi kardiyovasküler olaylar, erektil disfonksiyon için sildenafil kullanımı ile geçici olarak ilişkilendirilmiş pazarlama sonrası bildirimler

mevcuttur. Hepsinde olmamakla beraber, hastaların çoğunda önceden bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu olayların çoğunun cinsel aktivite sırasında veya hemen sonrasında ve bazılarının ise, herhangi bir cinsel aktivite olmaksızın, sildenafil kullanımını takiben kısa sürede meydana geldiği bildirilmiştir. Diğer olayların ise sildenafil kullanımından ve cinsel aktiviteden saatler, hatta günler sonra meydana geldiği bildirilmiştir. Bu olayların sildenafil kullanımı, cinsel aktivite, hastanın altta yatan kardiyovasküler hastalığı, bu faktörlerin bir kombinasyonu ya da diğer faktörler ile direkt olarak ilişkilendirilmesi mümkün değildir.

Klinik çalışmalarda, sildenafilin kan basıncında geçici düşüşlere yol açan, sistemik vazodilatör özellikleri olduğu gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1. Farmakodinamik özellikler). Çoğu hastada, bu durumun ilgili sonuçları azdır ya da hiç yoktur. Fakat doktorlar sildenafil vermeden önce, altta yatan belli durumlara sahip hastaların, özellikle cinsel aktivite ile birlikte olan durumlarda bu vazodilatör etkilerden etkilenip etkilenmeyeceklerini dikkatle göz önünde bulundurmalıdırlar. Vazodilatörlere karşı artmış duyarlılığı olan kişiler arasında; sol ventrikül çıkış (outflow) obstrüksiyonu olanlar (örneğin aort stenozu, hipertrofik obstrüktif kardiomiyopati) veya kan basıncının otonomik kontrolünde ciddi bozulma ile kendini gösteren nadir bir sendrom olan multipl sistem atrofisi olanlar bulunmaktadır.

Alfa-bloker tedavisi gören hastalarda beraberinde sildenafil uygulanması duyarlı bazı bireylerde hipotansiyona yol açabileceğinden, dikkatli olunması önerilir (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Postüral hipotansiyon gelişme potansiyelini en aza indirmek için, sildenafil tedavisine başlanmadan önce hastaların alfa bloker tedavisinde hemodinamik olarak stabil olmaları gerekir. Sildenafil tedavisine düşük dozlarda başlanması düşünülmelidir (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli). Hekimler, ayrıca, postüral hipotansif semptomlar söz konusu olduğunda ne yapılması gerektiği konusunda hastalarına tavsiyede bulunmalıdırlar.

Zaten uygun dozda PDE5 inhibitörü kullanan hastalara alfa-bloker tedavisi en düşük dozda başlatılmalıdır. Alfa-bloker dozunda basamaklı artış PDE5 inhibitörü kullanımı ile birlikte kan basıncında daha çok düşüş ile ilişkilendirilebilir.

PDE5 inhibitörlerinin ve alfa-blokerlerin birlikte güvenli kullanımı intravasküler hacim azalmasının ve diğer antihipertansif ilaçların da dahil olduğu, diğer değişkenlerden etkilenebilir.

Sildenafil nitratların hipotansif etkisini kuvvetlendirir (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan ajanlar, penisin anatomik deformasyonlarında (angülasyon, kavernosal fibrosis veya Peyronie hastalığı gibi) veya priapizme sebep olabilecek predispoze durumlarda (orak hücre anemisi, multiple miyelom veya lösemi gibi) dikkatli kullanılmalıdırlar.

Sildenafilin diğer erektil disfonksiyon tedavileri ile kombine kullanımının etkinlik ve güvenliliği henüz değerlendirilmemiştir. Bu sebeple bu tür kombine uygulamalar tavsiye edilmez.

İnsan trombosit hücreleri ile yapılan *in vitro* çalışmalar sildenafilin, sodyum nitroprusiatın antiagregan etkisini artırdığını göstermektedir. Kanama bozukluğu veya aktif peptik ülseri olan hastalarda sildenafil kullanımına ilişkin emniyet bilgisi mevcut değildir. Bu sebeple bu tür hastalarda ERELONG kullanılmadan önce yarar/zarar değerlendirmesi dikkatle yapılmalıdır.

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

Sildenafilin de dahil olduğu PDE5 inhibitörlerinin kullanılmasıyla az sayıda pazarlama sonrası ve klinik araştırma vakasında ani işitme kaybı veya sağırlık bildirilmiştir. Bu hastaların çoğu ani işitme kaybı veya sağırlık için risk faktörlerine sahipti. PDE5 inhibitörlerinin kullanımıyla ani işitme kaybı veya sağırlık arasında nedensellik ilişkisi saptanmamıştır. Ani işitme kaybı veya sağırlık gelişmesi durumunda hastalara sildenafil kullanımına son vermeleri ve hemen bir doktora danışmaları tavsiye edilmelidir.

ERELONG tabletin film kaplaması laktoz monohidrat içerir. ERELONG nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan erkek hastalarda kullanılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün her bir film tabletinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların ERELONG üzerine etkisi

İn vitro çalışmalar:

Sildenafil metabolizması başlıca sitokrom P450 (CYP)'nin izoformları 3A4 (majör yol) ve 2C9 (minör yol) ile düzenlenmektedir. Bu sebeple bu izoenzimlerin inhibitörleri sildenafil klerensini azaltabilir.

İn vivo çalışmalar:

Klinik çalışma verilerinde yapılan popülasyon farmakokinetik analizleri, ketokonazol, eritromisin, simetidin gibi CYP3A4 inhibitörleri ile beraber uygulandığında sildenafilin klerensinde azalma olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte, bu hastalarda yan etki insidansında bir artış olmamasına rağmen, CYP3A4 inhibitörleri ile beraber sildenafil uygulanacaksa, 25 mg'lık doz verilmelidir.

Kuvvetli bir P450 inhibitörü olan HIV proteaz inhibitörü ritonavirin, kararlı durum seviyelerinde (500 mg bid), birlikte uygulanan tek doz sildenafilin (100 mg) C_{maks}'ında 4 kat (%300) ve EAA'sında 11 kat (%1000) bir artış meydana gelmiştir. 24 saat sonra, sildenafilin tek başına uygulanmasıyla 5 ng/ml olan plazma seviyesine kıyasla, sildenafil plazma seviyeleri yaklaşık 200 ng/ml olmuştur. Bu durum ritonavirin P450 substratlarının büyük çoğunluğu üzerine olan belirgin etkileriyle uyumludur. Sildenafilin ritonavir farmakokinetiği üzerine etkisi yoktur (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Bir CYP3A4 inhibitörü olan, HIV proteaz inhibitörü sakinavirin, kararlı durumda (1200 mg tid), 100 mg tek doz sildenafil ile birlikte uygulanması, sildenafil C_{maks}'ında %140 ve sildenafil EAA'sında %210'luk bir artışa yol açmıştır. Sildenafilin sakinavir farmakokinetigi üzerine etkisi yoktur (Bakınız Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Ketokonazol ve itrakonazol gibi daha güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin etkilerinin daha büyük olması beklenir.

Diğer proteaz inhibitörleri ile sildenafil arasında etkileşim çalışmaları yapılmamışsa da, eş zamanlı kullanımlarının sildenafil konsantrasyonlarını arttıracağı düşünülmektedir.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri kullanan hastalarda sildenafil dozu tavsiye edildiği şekilde uygulandığında, sildenafilin maksimum serbest plazma konsantrasyonu herhangi bir birey için 200nM'yi geçmemiş ve uyumlu bir şekilde iyi tolere edilmiştir.

Spesifik bir CYP3A4 inhibitörü olan, kararlı durumda seviyesindeki (5 gün boyunca 500 mg bid) eritromisin ile birlikte, 100 mg tek doz sildenafil uygulandıgında, sildenafilin sistemik yararlanımında (EAA) %182'lik bir artış olmuştur. Normal sağlıklı erkek gönüllülerde, üç gün boyunca günde 500 mg uygulanan azitromisinin, sildenafil veya dolaşımdaki başlıca metabolitinin C_{maks}, T_{maks}, eliminasyon hız sabiti veya izleyen yarı ömrü üzerine etkisine dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

Non-spesifik bir CYP3A4 inhibitörü ve sitokrom P450 inhibitörü olan simetidin (800 mg), 50 mg sildenafil ile birlikte sağlıklı gönüllülere uygulandığında, plazma sildenafil konsantrasyonlarında % 56'lık bir artışa yol açmıştır.

Barsak duvarı CYP3A4 metabolizmasının zayıf bir inhibitörü olan greyfurt suyu, sildenafil plazma seviyelerinde hafif artışlara yol açabilir.

Sağlıklı erkek gönüllülerde, kararlı durum konsantrasyonlarındaki sildenafil (80 mg t.i.d) ile endotelin reseptör agonisti bosentanın (CYP3A4'ün, CYP2C9'un ve muhtemelen sitokrom P450 2C19'un orta dereceli indükleyicisi) eş-zamanlı kullanıldığı bir çalışmada sildenafilin EAA %63, C_{maks} değeri %55 azalmıştır. Rifampin gibi CYP3A4'ün güçlü indükleyicileri ile eş-zamanlı uygulamaların plazma sildenafil konsantrasyonlarında daha büyük düşüşlere neden olacağı düşünülmektedir.
Antasidlerin (magnezyum hidroksit/alüminyum hidroksit) tek doz olarak verilmesi sildenafilin biyoyararlanımını etkilememiştir.

Spesifik etkileşme çalışmaları tüm ilaçlar ile yapılmamış olmasına rağmen, popülasyon farmakokinetik analizleri (tolbutamid, varfarin, fenitoin gibi) CYP2C9 inhibitörleri, (selektif serotonin gerialım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar gibi) CYP2D6 inhibitörleri, tiyazid ve ilgili diüretikler, kıvrım diüretikleri ve potasyum tutucu diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, beta-adrenoreseptör antagonistleri veya (rifampisin, barbitüratlar gibi) CYP450 metabolizmasını arttıran ilaç grupları ile sildenafilin beraber uygulanmasının sildenafilin farmakokinetiği üzerine hiçbir etkisinin olmadığını göstermiştir.

ERELONG' un diğer ilaçlar üzerine etkisi:

İn vitro çalışmalar:

Sildenafil, sitokrom P450 izoformları olan 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ve 3A4 (IC_{50}> 150 mikromolar)'ün zayıf bir inhibitörüdür. Tavsiye edilen dozların ardından sildenafilin zirve plazma konsantrasyonu yaklaşık 1 mikromolar olduğunda, ERELONG' un bu izoenzimlere ait substratların klerensini değiştirmesi beklenmez.

Teofilin veya dipridamol gibi non-spesifik fosfodiesteraz inhibitörleri ve sildenafil arasında etkileşme olduğuna dair veri mevcut değildir.

İn vivo çalışmalar:

Nitrat bileşeninden dolayı bir potasyum kanal aktivatörü ve nitrat hibriti olan nikorandilin sildenafil ile ciddi etkileşim potansiyeli bulunmaktadır. Nitrik oksid/sGMP yolu üzerine bilinen etkisi ile uyumlu olarak (Bakınız Bölüm 5.1. Farmakodinamik Özellikler), sildenafilin nitratların hipotansif etkisini potansiyalize ettiği gösterilmiştir. Bu sebeple sildenafilin,

nitratların herhangi bir formu veya nitrik oksid açığa çıkaran bileşikler ile beraber kullanılması kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar)

Üç spesifik ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, doksazosin tedavisi ile stabilize edilmiş benign prostat hiperplazisi (BPH) olan hastalara eşzamanlı olarak alfa-bloker doksazosin (4 mg ve 8 mg) ile sildenafil (25 mg, 50 mg ya da 100 mg) uygulanmıştır. Bu çalışma popülasyonlarında, yatarak ölçülen kan basıncında sırasıyla ortalama 7/7 mmHg, 9/5 mmHg ve 8/4 mmHg ek azalma ve ayakta ölçülen kan basıncında ortalama 6/6 mmHg, 11/4 mmHg ve 4/5 mmHg ek azalma gözlemlenmiştir. Doksazosin tedavisi ile stabilize edilen hastalara eşzamanlı olarak sildenafil ve doksazosin uygulandığında, nadir de olsa, semptomatik postüral hipotansiyon yaşayan hastalara ilişkin bazı bildirimler olmuştur. Bu bildirimler arasında baş dönmesi ve sersemlik yer almakta ancak senkop bulunmamaktadır. Alfa-bloker tedavisi uygulanmakta olan hastalara aynı zamanda sildenafil uygulanması, duyarlı bazı bireylerde semptomatik hipotansiyona yol açabilmektedir. (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama sekli ve 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Aşağıda belirtilen antihipertansif tedavi sınıfları; Diüretikler, beta-blokerler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri, antihipertansif medikal ürünler (vasodilatör ve santral etkili), adrenerjik nöron blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-adrenoreseptör blokerler, plasebo uygulanmasına kıyasla sildenafil alan hastalardaki yan etki profilinde hiçbir değişiklik göstermemişlerdir. Hipertansif hastalarda, sildenafil (100 mg) ile beraber amlodipin uygulanan spesifik bir etkileşme çalışmasında, yatar konumdaki sistolik kan basıncında 8 mmHg'lik ilave bir düşüş olmuştur. Bununla ilgili olarak yatar konumdaki diastolik kan basıncındaki ilave düşme 7 mmHg'dir. Kan basıncındaki bu ilave düşüşler, sildenafilin sağlıklı gönüllülere tek başına uygulandığı zaman görülene benzer olmuştur (Bkz. Bölüm 5.1. Farmakodinamik özellikler).

Sildenafilin emniyetine ait verilerin analizinde sildenafil ile beraber antihipertansif ilaç kullanan ve kullanmayan hastalarda yan etki profilinde hiçbir farklılık görülmemiştir.

Her ikisi de CYP2C9 tarafından metabolize edilen tolbutamid (250 mg) veya varfarin (40 mg) ile beraber 50 mg sildenafil uygulandığında önemli bir etkileşim gösterilmemiştir.

Sildenafil (100 mg), her ikisi de CYP3A4 substratı olan, HIV proteaz inhibitörleri ritonavir ve sakinavirin kararlı durum farmakokinetiğini etkilemez.

Sildenafil (50 mg), 150 mg aspirinin sebep olduğu kanama süresindeki uzamayı potansiyalize etmemiştir.

Sildenafil (50 mg), sağlıklı gönüllülerde 80 mg/dl'lık ortalama maksimum alkol seviyelerinde alkolün hipotansif etkisini potansiyalize etmemiştir.

Kararlı durum konsantrasyonlarında (80 mg t.i.d.) sildenafil bosentanın (125 mg t.i.d.) EAA'nı %50, C_{maks} değerini %42 artırmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

ERELONG, kadınlarda kullanım için endike değildir.

Gebelik dönemi:

Sıçan ve tavşanlarda yapılan üreme çalışmalarında oral sildenafil uygulamasını takiben, ilişkili hiçbir yan etki görülmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Gebelik dönemindeki kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Dişi sıçanlara 36, erkek sıçanlara 102 güne kadar, günde 60 mg/kg sildenafil uygulanması ile (İnsanlarda, erkek cinsiyette gözlenen EAA değerinin 25 katını oluşturan bir dozda) fertilitede azalma görülmemiştir.

Sağlıklı gönüllülerde, oral yolla 100 mg sildenafil uygulamasının ardından sperm motilitesine veya morfolojisine hiçbir etki olmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sildenafil ile yapılan klinik çalışmalarda baş dönmesi ve görme bozukluğu bildirildiği için araç ve makine kullanırken hastalar dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sildenafilin güvenlilik profili, 67 plasebo kontrollü klinik çalışmada önerilen doz rejimi kullanan 8691 hasta verisi esas alarak oluşturulmuştur. Sildenafil ile tedavi edilen hastalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar baş ağrısı, yüz kızarması, dispepsi, görme bozuklukları, nazal konjesyon, sersemlik ve görmede renklerin bozulmasıdır.

Pazarlama sonrası çalışmalarda gözlenen advers reaksiyonlar 9 yıldan uzun bir sürede elde edilmiştir. Tüm advers reaksiyonların Ruhsat Sahibi'ne bildirilmemesi ve güvenlilik veritabanına eklenmemesinden dolayı, bu reaksiyonların sıklıkları güvenilir bir şekilde belirlenememektedir.

Klinik çalışmalarda görülen ve pazarlama sonrası raporlanan plasebodan daha yüksek insidansa sahip, tıbbi açıdan önemli tüm advers reaksiyonlar sistem organ sınıflandırılması ve sıklığı ile aşağıda verilmektedir: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Pazarlama sonrası deneyimde bildirilen, tıbbi açıdan önemli advers reaksiyonların sıklığı bilinmiyor olarak verilmiştir.

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Seyrek : Hipersensitivite reaksiyonları

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın : Baş ağrısı

Yaygın : Sersemlik

Yaygın olmayan : Somnolans, hipoestezi

Seyrek : Serebrovasküler olay, senkop

Bilinmiyor : Geçici iskemik atak, nöbet, tekrarlayan nöbet

Göz bozuklukları

Yaygın : Görmede bozukluklar, görmede renklerin bozulması

Yaygın olmayan : Konjunktiva hastalıkları, göz hastalıkları, lakrimasyon hastalıkları, diğer göz hastalıkları

Bilinmiyor : Göz ağrısı, gözde kanlanma / kızarma, non-artritik anterior iskemik optik nöropati (NAION), retinal vasküler oklüzyon

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın olmayan : Vertigo, kulak çınlaması

Seyrek : Sağırlık*

Kardiyak bozuklukları

Yaygın olmayan : Palpitasyonlar, taşikardi

Seyrek : Miyokard infarktüsü, atriyal fibrilasyon

Bilinmiyor : Ventriküler aritmi, stabil olmayan anjina, ani kardiyak ölüm

Vasküler bozukluklar

Yaygın : Yüzde kızarma

Seyrek : Hipertansiyon, hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Yaygın : Nazal konjesyon

Seyrek : Epistaksis

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın : Dispepsi

Yaygın olmayan : Kusma, bulantı, ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan : Döküntü

Bilinmiyor : Steven Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın olmayan : Miyalji

Üreme sistemi bozuklukları

Bilinmiyor : Priapizm, ereksiyon süresinde uzama

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan : Göğüs ağrısı, yorgunluk

Araştırmalar

Yaygın olmayan : Kalp atım hızında artış

* Kulak ve iç kulak hastalıkları: Ani sağırlık. Pazarlama sonrası deneyim ve klinik çalışmalarda, PDE5 inhibitörlerinin kullanımıyla ilişkili düşük sayıda ani duyma kaybı 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

Gönüllülerde yapılan ve tek doz olarak 800 mg'a kadar çıkılan çalışmalarda görülen yan etkiler daha düşük dozlarda görülen yan etkilere benzer ancak insidans oranları ve ciddiyeti daha yüksek olmuştur. 200 mg sildenafil uygulandığında etkinlikte artış olmamış fakat yan etkilerin (baş ağrısı, yüzde kızarıklık, sersemlik, dispepsi, nazal konjestiyon, görmede bozukluk) insidansında artış olmuştur.

Tedavi:

Aşırı doz vakalarında standart destekleyici yaklaşımlar uygulanmalıdır. Sildenafil plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığı ve idrarla atılmadığı için diyalizin sildenafil klerensini hızlandırması beklenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Erektil disfonksiyonda kullanılan ilaçlar; Fosfodiesteraz İnhibitörleri
ATC Kodu: G04BE03

Sildenafil, erektil disfonksiyon için oral bir tedavidir. Seksüel stimülasyona doğal bir cevap sonucu penise kan akımını artırarak bozulmuş erektil fonksiyonu düzeltir.

Penisin ereksiyonunu sağlayan fizyolojik mekanizma seksüel stimülasyon esnasında corpus kavernosumdan nitrik oksit (NO) serbest bırakılmasını gerektirir. Daha sonra nitrik oksit guanilat siklaz enzimini aktive eder ve bu siklik guanozin monofosfat (sGMP) düzeyinde artış ile sonuçlanır ki, böylece korpus kavernosumdaki düz kasların gevşemesi ve kanın korpus kavernosum içine dolması sağlanmış olur.

Sildenafil, korpus kavernosumdaki sGMP'nin degradasyonundan sorumlu sGMP'ye spesifik fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enziminin potent ve selektif bir inhibitörüdür. Sildenafil, ereksiyon üzerine periferik bir etki yerine sahiptir. Sildenafilin izole insan korpus kavernosumunda direkt bir gevşetici etkisi yoktur ancak bu doku üzerinde bulunan nitrik oksidin gevşetici etkisini artırma potansiyeline sahiptir. Seksüel stimülasyon ile olduğu gibi, NO/sGMP yolu aktive olduğunda, sildenafilin PDE5 enzimini inhibe etmesi korpus kavernosumdaki sGMP seviyelerinde artışa sebep olur. Bu sebeple ERELONG'un amaçlanan faydalı farmakolojik etkilerini gösterebilmesi için seksüel stimülasyon gereklidir.

Klinik çalışmalar:

Sildenafil, kan basıncında hafif ve geçici düşmelere sebep olur, ancak vakaların çoğunda bu klinik bir etki oluşturmaz. 100 mg oral dozu takiben yatar pozisyonda görülen ortalama maksimum sistolik kan basıncı düşmesi 8.4 mmHg olmuştur. Bu duruma uygun olarak yatar pozisyonda diastolik basınç değişmesi 5.5 mmHg olmuştur. Kan basıncındaki bu azalmalar sildenafilin vasodilatör etkileri ile uyumludur ki bu vasodilatasyonun sebebi büyük olasılıkla vasküler düz kaslardaki artmış sGMP seviyesidir.

Eş zamanlı olarak nitrat kullanan hastalarda kan basıncında daha büyük oranlarda ancak benzer olarak geçici düşüşler saptanmıştır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri).

Sağlıklı gönüllülerde 100 mg'a kadar olan sildenafilin oral yolla tek doz uygulanması sonucunda EKG'de klinik olarak alakalı hiçbir etki oluşturmamıştır.

100 mg dozu takip eden 1 saat içinde Farnsworth - Munsell 100 renk testini kullanan kimi deneklerde renkleri (mavi/yeşil) ayırt edebilmede meydana gelen hafif ve geçici değişiklikler olsa da doz alımından 2 saat sonra hiçbir etki kalmamıştır. Renk ayırd etme mekanizmasında meydana gelen bu değişikliğin retinanın fototransdüksiyon kaskadında yer alan PDE6 enziminin inhibisyonu ile bağlantılı olduğu öngörülmektedir. Sildenafilin görme keskinliği veya kontrast renkleri seçebilme duyarlılığı üzerine bir etkisi yoktur.

In vitro çalışmalar sildenafilin PDE5'e karşı diğer fosfodiesteraz isoformlarından (PDE 1, 2, 3 ve 4) 80 ila 10.000 kez daha selektif olduğunu göstermiştir. Örnek vermek gerekirse, PDE5'e karşı, kardiyak kontraktilitenin kontrolünde rol oynayan sAMP-spesifik fosfodiesteraz isoformu olan PDE3'den 4.000 kez daha selektiftir. Retinadaki fototransdüksiyonda rol oynayan PDE6'dan 10 kez selektiftir.

Dökümante edilmiş erken, yaş ile ilgili maküler dejenerasyonu olan (n=9) hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir çapraz çalışmada sildenafil (tek doz 100 mg) iyi tolere edilmiştir ve yapılan görsel testler (görme keskinliği, Amsler grid, renk ayrımı, simule edilmis trafik ışığı, Humphrey perimeter ve fotostres) klinik olarak anlamlı hiçbir değişiklik göstermemiştir.

Özel olarak, sildenafilin seksüel stimülasyona cevap olarak ereksiyon oluşturma zaman aralığının değerlendirilmesi amacı ile iki klinik çalışma düzenlenmiştir. Aç hastalarda yapılan penil plestimograf (RigiScan) çalışmasında, sildenafil alınması sonucunda, seksüel birleşme için yeterli olan %60 oranında kasılma olan ereksiyonun sağlandığı kişilerde, ortalama olarak etkinin başlama süresi 25 dakika olmuştur. (12 – 37 dakika). Başka bir RigiScan

çalışmasında, sildenafilin, uygulamadan sonraki 4.-5. saatlerde bile seksüel stimülasyona bağlı ereksiyon oluşturma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir.

Klinik Çalışmalara Ait Başka Bilgiler

Klinik çalışmalarda, sildenafil, yaşları 19 ila 87 arasında değişen 3000'den fazla hastaya uygulanmıştır. Temsil edilen hasta grupları; yaşlılar (%21), hipertansiyonlu hastalar (%24), diabetes mellitus (%16), iskemik kalp hastalığı ve diğer kardiovasküler hastalıklar (%14), hiperlipidemi (%14), spinal kord yaralanması (%6), depresyon (%5), prostatın transüretral reseksiyonu (%5), radikal prostatektomi (%4). Klinik çalışmalarda tam anlamıyla temsil edilemeyen veya çalışma dışında tutulan gruplar; pelvik operasyon geçirmiş hastalar, radyoterapi sonrası hastalar, ciddi böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalar ve aşikar kardiovasküler durumu olan hastalar (Bkz.4.3 Kontrendikasyonlar).

Sabit doz çalışmalarında, tedavinin ereksiyonu iyileştirdiğini belirten hasta oranları, plasebo ile %25 olurken, 25 mg ile %62, 50 mg ile %74 ve 100 mg ile %82 olmuştur. Kontrollü klinik çalışmalarda sildenafile bağlı ilacı bırakma oranı plaseboya nazaran aynı veya daha düşük olmuştur.

Tüm çalışmalar ele alındığında, sildenafile bağlı olarak gelişme olduğunu bildiren hastaların oranı; psikojenik erektil disfonksiyon (%84), miks erektil disfonksiyon (%77), organik erektil disfonksiyon (%68), yaşlılar (%67), diyabetli hastalar (%59), iskemik kalp hastalığı (%69), hipertansiyon (%68), prostatın transüretral reseksiyonu (%61), radikal prostatektomi (%43), spinal kord yaralanması (%83), depresyon (%75). Uzun süreli çalışmalarda, sildenafilin etkinlik ve emniyeti sürdürülmüştür.

Tek bir oral doz 100 mg sildenafilin hemodinamik etkileri üzerine, ciddi koroner arter rahatsızlığı olan 14 hastada (en azından bir koroner arterde $\geq$ %70 stenoz mevcuttu) yapılan bir çalışmada, dinlenme halindeki ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı, taban değerlere kıyasla sırasıyla % 7 ve % 6 azalmıştır. Ortalama pulmoner sistolik kan basıncı % 9 azalmıştır. Sildenafilin kardiyak output üzerine hiçbir etkisi olmamıştır, stenoz durumundaki koroner arterler içinden kan akışını bozmamıştır ve adenozin ile indüklenen koroner akım rezervinde (hem stenoz durumundaki hem de referans arterlerde) yaklaşık % 13 düzelme ile sonuçlanmıştır.

Yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, erektil disfonksiyon ve stabil anjinası olan ve nitratlar haricinde düzenli olarak antianjinal ilaçlarını kullanan 144 hasta sınırlayıcı anjina oluşana kadar egzersize tabi tutulmuştur. Değerlendirmeye tabi tutulan tek doz 100 mg

sildenafil alan hastalarda, tek bir doz plasebo alanlara kıyasla, treadmill egzersiz süresi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun olmuştur (19,9 saniye; %95 güvenlik aralığı: 0.9 –38.9 saniye). Ortalama egzersiz sürelerinden (taban verilere göre) sınırlayıcı anjinanın başlangıcına kadar geçen süre sildenafil ve plasebo için sırasıyla 423,6 ve 403,7 saniyedir.

Erektil disfonksiyon ve arteriyel hipertansiyonu olan ve 2 veya daha fazla antihipertansif ilaç kullanan hastalarda yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir esnek doz çalışmasında (100 mg'a kadar sildenafil kullanılmıstır) gözlenen advers olayların insidansı diğer hasta popülasyonlarında gözlenenlerle ve 3 veya daha fazla antihipertansif ilaç kullanan hastalarda gözlenenlerle uyumludur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Sildenafil sitrat suda çözünürlüğü 3.5 mg/ml olan beyaz-kirli beyaz bir tozdur.

Emilim:

Sildenafil hızla emilir. Maksimum plazma konsantrasyonuna aç karnına oral alımın 30. ila 120. dakikası arasında ulaşır (ortalama 60 dakika). Mutlak oral biyoyararlanım ortalama olarak %41'dir (%25-%63 arasında değişir). Uygulama sonrası sildenafilin EAA ve C_{maks} değerleri, tavsiye edilen doz aralığının (25 mg - 100 mg) üzerindeki dozlar ile orantılı olarak artar.

Sildenafil insan PDE5 enzimini, *in vitro* olarak 3.5 nM konsantrasyonda % 50 inhibe eder. İnsanlarda 100 mg'lık tek bir oral dozu takiben sildenafilin ortalama maksimum serbest plazma konsantrasyonu yaklaşık 18 ng/ml veya 38 nM'dir.

Sildenafil yemekle alındığında, absorbsiyon oranı, T_{maks}'da ortalama olarak 60 dakikalık bir gecikme ve C_{maks}' da ortalama %29'luk bir azalma ile düşer. Ancak absorbsiyon derecesi belirgin bir şekilde etkilenmemiştir (EAA %11 azalmıştır).

Dağılım:

Sildenafilin dağılıma ait ortalama kararlı durum hacmi 105 L'dir ve bu dokulara dağıldığını gösterir. Hem sildenafil, hem de dolaşımdaki en önemli N-desmetil metaboliti yaklaşık %96 oranında plazma proteinlerine bağlanırlar. Proteinlere bağlanma total ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır.

100 mg tek doz sildenafil alan sağlıklı hastalarda, dozu takip eden 90. dakikada ejakülattaki ilaç dozu uygulanan mevcut dozun %0.0002'sinden azdır. (ortalama 188 ng)

Biyotransformasyon:

Sildenafil özellikle CYP3A4 (majör yol) ve CYP2C9 (minör yol) karaciger mikrozomal enzimleri ile metabolize edilir. Sildenafil, N-demetilasyon yolu ile dolaşımdaki majör metabolitine dönüşür. Bu metabolitin plazma konsantrasyonları sildenafil için gözlenenin yaklaşık %40'ıdır.

Eliminasyon:

Sildenafilin 3-5 saatlik terminal faz yarılanma ömrünün bileşkesi olarak vücut klerensi 41L/saattir. Oral veya i.v. uygulanan sildenafil ağırlıklı olarak metabolitleri halinde feçes ile (uygulanan oral dozun yaklaşık %80'i) ve daha az bir miktarda idrar ile (uygulanan oral dozun yaklaşık % 13'ü) atılır. N- desmetil metabolitinin terminal yarı ömrü ise yaklaşık 4 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Önerilen doz aralığında sildenafilin farmakokinetiği doz ile orantılıdır

Özel Hasta Gruplarındaki Farmakokinetik

Yaşlılarda

65 yaş ve üstü sağlıklı gönüllülerde sildenafil klerensi azalmıştır, bunun sonucunda sildenafil ve aktif N-demetil metabolitinin plazma konsantrasyonları daha genç (18-45 yaş) gönüllülerde görülene göre yaklaşık %90 artmıştır. Plazma proteinine bağlanmadaki yaş farklılıklarına bağlı olarak serbest sildenafil plazma konsantrasyonları yaklaşık %40 artmıştır. Çok sayıdaki çalışmadan alınan verilerin analizi, yaşın advers olayların insidansı üzerine klinik olarak önemli bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Böbrek Yetmezliği

Hafif (Kreatinin klerensi = 50-80 mL/dak.) ve orta derece (kreatinin klerensi = 30-49 ml/dak.) böbrek fonksiyon bozukluğu olan gönüllülerde 50 mg oral tek doz sildenafil uygulaması farmakokinetiğini değiştirmemiştir. Aynı yaş grubunda hiçbir böbrek rahatsızlığı olmayan gönüllüler ile karşılaştırıldığında, N-demetil metabolitinin ortalama eğri altı alanı (EAA) yaklaşık % 126 ve ortalama C_{maks}'ı yaklaşık % 73 artmıştır. Ancak kişisel değişkenliğin yüksek olması sebebi ile bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır.

Şiddetli (kreatinin klerensi < 30 ml/ dak.) böbrek fonksiyon bozukluğu olan gönüllülerde sildenafil klerensi azalmıştır. Aynı yaş grubunda hiçbir böbrek rahatsızlığı olmayan gönüllüler

ile karşılaştırıldığında, bu azalma sebebi ile EAA'da ortalama %100 ve C_{maks}'da ortalama %88'lik bir artış olmuştur. Buna ek olarak N-demetil metabolitinin EAA'ı ve C_{maks}'ı sırası ile %200 ve %79 artmıştır ki bu anlamlı bir artıştır.

Karaciğer Yetmezliği

Aynı yaş grubunda bulunan hiçbir karaciğer rahatsızlığı olmayan gönüllüler ile karşılaştırıldığında, hafif ve orta şiddette karaciğer sirozu (Child- Pugh A ve B) olan gönüllülerde sildenafil klerensi düşmüştür. Bu azalma EAA'da %84 ve C_{maks}'da %47'lik bir yükselme ile sonuçlanmıştır. Ağır karaciğer fonksiyonu olan hastalarda, sildenafilin farmakokinetiği çalışılmamıştır.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

N-demetil metabolitinin sildenafile benzer şekilde PDE selektivitesi mevcuttur ve PDE5 için gösterdiği *in vitro* potens sildenafilin gösterdiğinin yaklaşık %50'sidir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Yapılan konvansiyonel emniyet, farmakoloji, mükerrer doz toksisite, genotoksisite, karsinojenite ve üreme üzerine toksisite çalışmalarında elde edilen sonuçlara dayanan preklinik veriler insan için özel bir zarar belirtmemektedir.

Sıçan ve tavşanlarda organogenez sırasında günde 200 mg/kg dozuna kadar yapılan üreme çalışmalarında fetotoksisite, embriyotoksisite veya teratojenite görülmemiştir. Bu dozlar 50 kg'lık bireyde, mg/m^2 bazında, tavsiye edilen maksimum insan dozunun sırasıyla 20 ve 40 katıdır.

Dişi ve erkek sıçanlara sırasıyla 29 ve 42 katı oranında total sistemik ilaç maruziyeti (EAA) oluşturacak dozda serbest sildenafil ve ana metaboliti 24 ay için uygulandığında, karsinojenik olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kroskarmelloz Sodyum

Kalsiyum Hidrojen Fosfat

Avisel pH 102

Magnezyum Stearat

Opadry II OY-L-20906 Blue içeriği;

Laktoz monohidrat

Hipromelloz

Titanyum Dioksit (E171)

Polietilen glikol/Makrogol

FD&C #2/ İndigo karmin alüminyum lak (E132)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf Ömrü:

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

4 film kaplı tablet içeren PVC/PVDC/Aluminyum folyo blister ambalajda karton kutuda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddenin imhası ve diğer özel yöntemler

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.
Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü
Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3
Esenler / İSTANBUL
Tel : 0850 201 23 23
Faks : 0212 482 24 78
e-mail :bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

247/5

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.12.2012
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ