

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SİLFECT 25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Sildenafil sitrat 35,12 mg (25 mg sildenafil eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Kroskarmeloz sodyum 1,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Oral uygulama için 25 mg sildenafil içeren, mavi renkli, kare film kaplı tablet olarak mevcuttur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

SİLFECT'in etkili olabilmesi için seksüel stimülasyon gereklidir.

SİLFECT 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, gereklikçe, cinsel aktiviteden yaklaşık bir saat önce alınan 50 mg'dır.

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'dır. Önerilen en yüksek doz sıklığı günde bir kezdır.

Uygulama şekli:

SİLFECT Tabletleri oral olarak uygulanır.

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

Güçlü sitokrom P450 CYP3A4 inhibitörleri (örn. eritromisin, sakonavir, ketokonazol, itrakonazol) ile birlikte kullanım, artan sildenafil plazma konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.5.). Yüksek plazma konsantrasyonları gerek advers olayları gerekse etkinliği artıracığı için bu hastalarda 25 mg'lık bir başlangıç dozu düşünülmelidir.

Ritonavir ve sildenafilin birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5.).

SİLFECT'in 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).

SİLFECTin 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 25 mg dozla başlanması da düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4. ve Bölüm 4.5.).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta şiddette (kreatinin klerensi = 30 - 80 mL/ dk) renal bozukluğu olan hastalarda (bkz. Bölüm 5.2) dozaj ayarlamaları gerekli değildir. Şiddetli renal bozukluğu (kreatinin klerensi < 30 mL/dk) olan hastalarda sildenafil klerensi azaldığından 25 mg'lık doz düşünülmelidir. Etkinlik ve tolerans değerlendirilerek, gerektiğinde doz kademeli olarak 50 mg veya 100 mg'a çıkarılabilir.

Hepatik bozukluğu olan hastalarda (örn; sirozda) sildenafil klerensi azaldığından (bkz. Bölüm 5.2) 25 mg'lık doz düşünülmelidir. Etkinlik ve tolerans değerlendirilerek, gerektiğinde doz kademeli olarak 50 mg veya 100 mg'a çıkarılabilir.

Pediyatrik popülasyon:

Sildenafil çocuklarda (18 yaşından küçüklerde) endike değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) dozaj ayarlamaları gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya Bölüm 6.1’de yer alan yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda kontrendikedir.
- Nitrik oksit / siklik guanozin monofosfat (sGMP) yolu üzerine bilinen etkisi ile uyumlu olarak (bkz. Bölüm 5.), 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.
- Sildenafil de dahil olmak üzere fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörlerinin riosigat gibi guanilat siklaz uyarıcıları ile birlikte kullanılması, semptomatik hipotansiyona yol açma potansiyelinden dolayı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).
- Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION) nedeniyle bir gözünde görme kaybı olan hastalarda önceki PDE5 inhibitörüne maruz kalmasına bağlı olup olmamasına bakılmaksızın kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4.)
- Erektile 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 fazla bilgi edininceye kadar bu hastalarda kullanılması kontrendikedir:
 - Ciddi karaciğer yetmezliği,
 - Hipotansiyon (kan basıncı < 90/50 mmHg),
 - Yakın zamanda geçirilmiş inme veya 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.

Kardiyovasküler risk faktörleri

Seksüel aktiviteye eşlik eden belli derecede kardiyak risk söz konusudur. Bu nedenle, hekim erektil disfonksiyon tedavisine başlamadan önce hastanın kardiyovasküler durumunu tetkik etmelidir. Sildenafil kan basıncında hafif ve geçici düşümlere neden olan vazodilatör özelliklere sahiptir (bkz. Bölüm 5.1). Hekimler sildenafil reçetelemekten önce, özellikle seksüel aktivite ile birlikte altta yatan durumları olan hastalarının bu vazodilatör etkilerden kötü yönde etkilenmesini dikkatle değerlendirmelidir. Vazodilatörlere artmış hassasiyeti olan hastalar; sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu (örn. aortik stenoz, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati) olanları veya kan basıncının ciddi derecede bozulmuş otonomik kontrolü ile kendini gösteren seyrek görülen bir çoklu sistem atrofisi sendromu olanları içerir.

SİLFEKT nitratların hipotansif etkisini kuvvetlendirir (bkz. Bölüm 4.3).

Miyokard enfarktüsü, stabil olmayan anjina, ani kardiyak ölüm, ventriküler aritmi, serebrovasküler hemoraji, geçici iskemik atak, hipertansiyon ve hipotansiyon 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. Bu olayların direkt olarak bu faktörlere veya başka faktörlere bağlı olup olmadığını belirlemek mümkün değildir.

Priapizm

Sildenafil dahil olmak üzere erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan ajanlar, penisin anatomik deformasyonlarında (angülasyon, kavernosöz fibrosis veya Peyronie hastalığı gibi) veya priapizme sebep olabilecek predispoze durumlarda (orak hücre anemisi, multipl miyelom veya lösemi gibi) dikkatli kullanılmalıdır.

Pazarlama sonrası deneyimde sildenafil kullanımıyla uzamış ereksiyon ve priapizm rapor edilmiştir. 4 saatten uzun süren ereksiyon olduğunda hasta acilen medikal yardım almalıdır. Priapizm hemen tedavi edilmezse, penil doku hasarı ve kalıcı potens kaybı ile sonuçlanabilir.

Diğer PDE5 inhibitörleri veya diğer erektil disfonksiyon tedavileri ile birlikte kullanım

Sildenafil diğer PDE5 inhibitörleri veya sildenafil içeren pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar veya diğer erektil disfonksiyon tedavileri ile kombine kullanımının etkinlik ve güvenliliği henüz değerlendirilmemiştir. Bu sebeple bu tür kombine uygulamalar tavsiye edilmez.

Görüş üzerine etkileri

Sildenafil ve diğer PDE5 inhibitörlerinin kullanımı ile bağlantılı spontane olarak görüş bozuklukları vakaları rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Sildenafil ve diğer PDE5 inhibitörlerinin alımı ile bağlantılı spontane olarak ve bir gözlemsel çalışmada seyrek görülen bir durum olan non-arteriyel anterior iskemik optik nöropati (NAION) vakaları rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalara herhangi bir ani görüş bozukluğu durumunda SİLFEKT kullanmayı bırakmaları ve acilen bir hekime danışmaları önerilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Ritonavir ile birlikte kullanımı

Sildenafil ritonavir ile kullanımı tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Alfa-blokerler ile birlikte kullanımı

Alfa-bloker tedavisi gören hastalarda beraberinde sildenafil uygulanması duyarlı bazı bireylerde semptomatik hipotansiyona yol açabileceğinden, dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.5.). Bu durum genellikle sildenafil dozlamasını takiben 4 saat içinde oluşur. Postüral hipotansiyon gelişme potansiyelini en aza indirmek için, sildenafil tedavisine başlanmadan önce hastaların alfa-bloker tedavisinde hemodinamik olarak stabil olmaları gerekir. Sildenafil tedavisine 25 mg doz ile başlanması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2.). Hekimler, ayrıca, postüral hipotansif semptomlar söz konusu olduğunda ne yapılması gerektiği konusunda hastalarına tavsiyede bulunmalıdırlar.

Kanama üzerine etkileri

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

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

SİLFECT kadınlarda kullanılmamalıdır.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekiller

Diğer ilaçların SİLFECT üzerine etkisi

In 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 ve bu izoenzimlerin indükleyicileri sildenafil klerensini artırabilir.

In 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 (günde 2 kez 500 mg), birlikte uygulanan tek doz sildenafilin (100 mg) C_{maks} 'ında 4 kat (%300) ve EAA'sında 11 kat (%1.000) 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. Bu farmakokinetik veriler göz önünde bulundurularak, sildenafilin ritonavir ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4) ve herhangi bir durumdaki maksimum sildenafil dozu hiçbir koşulda 48 saat içinde 25 mg'ı aşmamalıdır.

Bir CYP3A4 inhibitörü olan, HIV proteaz inhibitörü sakonavirin, kararlı durumda (günde 3 kez 1.200 mg), 100 mg tek doz sildenafil ile birlikte uygulanması, sildenafil C_{maks} 'ında %140 ve sildenafil EAA'sında %210'luk bir artışa yol açmıştır. Sildenafilin sakonavir farmakokinetiği üzerine etkisi yoktur (bkz. Bölüm 4.2). Ketokonazol ve itrakonazol gibi daha güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin etkilerinin daha büyük olması beklenir.

Orta şiddette bir CYP3A4 inhibitörü olan, kararlı durum seviyesindeki (5 gün boyunca günde 2 kez 500 mg) eritromisin ile birlikte, 100 mg tek doz sildenafil uygulandığında, 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 EAA, 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.

Antasidlerin (magnezyum hidroksit/alüminyum hidroksit) tek doz olarak verilmesi sildenafilin biyoyararlanımını etkilememiştir.

Spesifik etkileşme çalışmaları tüm ilaçlar ile yapılmamış olmasına rağmen, popülasyon farmakokinetik analizleri CYP2C9 inhibitörleri (tolbutamid, varfarin, fenitoin gibi), CYP2D6 inhibitörleri (selektif serotonin gerilim inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar gibi), tiyazid ve ilgili diüretikler, kıvrım diüretikleri ve potasyum tutucu diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, beta-adrenoreseptör antagonistleri veya CYP450 metabolizmasını arttıran ilaç grupları (rifampisin, barbitüratlar gibi) ile sildenafilin beraber uygulanmasının sildenafilin farmakokinetiği üzerine hiçbir etkisinin olmadığını göstermiştir. Sağlıklı erkek gönüllülerde yapılan bir çalışmada, kararlı durum konsantrasyonunda (günde 2 kez 125 mg) endotelin reseptör antagonisti olan bosentanin (CYP3A4 (orta derecede), CYP2C9 ve muhtemelen CYP2C19'un indükleyicisi), kararlı durum konsantrasyonunda (günde 3 kez 80 mg) sildenafil ile birlikte uygulanması; sildenafilin EAA ve C_{maks} değerinde sırasıyla %62,6 ve %55,4'lük bir düşüşe neden olmuştur. Bu nedenle rifampin gibi güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin sildenafil ile birlikte uygulanmasının sildenafil plazma konsantrasyonlarında daha büyük bir düşüşe neden olması beklenmektedir.

Nitrat bileşeninden dolayı bir potasyum kanal aktivatörü ve nitrat hibriti olan nikorandilin sildenafil ile ciddi etkileşim potansiyeli bulunmaktadır.

SİLFECT'in 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, SİLFECT'in 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:

Nitrik oksid/sGMP yolu üzerine bilinen etkisi ile uyumlu olarak (bkz. Bölüm 5.1.), 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)

Riosiguat: Preklinik çalışmalar PDE5 inhibitörlerinin riosiguat ile birlikte kullanılmasının sistemik kan basıncı düşürücü etkisine ilave etkisi olduğunu göstermiştir. Klinik çalışmalarda, riosiguatın PDE5 inhibitörlerinin hipotansif etkisini arttırdığı gösterilmiştir. Çalışılan popülasyonlarda bu kombinasyonun faydalı bir klinik etkisi olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunamamıştır. Sildenafil de dahil olmak üzere, PDE5 inhibitörlerinin riosiguat ile birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Alfa-bloker tedavisi uygulanmakta olan hastalara aynı zamanda sildenafil uygulanması, duyarlı bazı bireylerde semptomatik hipotansiyona yol açabilmektedir. Bu bulgu sıklıkla sildenafil dozunun alınmasından 4 saat sonra oluşmaktadır (bkz. Bölüm 4.2. ve Bölüm 4.4.). Üç spesifik ilaç-ilac 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.

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

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

Aşağıda belirtilen antihipertansif tedavi sınıfları; Diüretikler, beta-blokerler, ADE 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.) .

Sildenafil (100 mg), her ikisi de CYP3A4 substratı olan, HIV proteaz inhibitörleri ritonavir ve

sakinavirin kararlı durum farmakokinetiğini etkilemez.

Sağlıklı gönüllülerde kararlı durum konsantrasyonlarında sildenafil (günde 3 kez 80 mg) bosentanın (günde 2 kez 125 mg) EAA'da %49,8'lik ve C_{maks} değerinde %42'lik bir artışa yol açmıştır.

Sakubitril/valsartan ile hipertansiyonu kontrol altında olan hipertansiyon hastalarında tedaviye tek doz sildenafil eklenmesi tek başına sakubitril/valsartan uygulamasına kıyasla kan basıncında önemli ölçüde daha fazla azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle sakubitril/valsartan ile tedavi edilen hastalarda sildenafil başlanırken dikkatli olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

SİLFECT, kadınlarda kullanım için endike değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon):

SİLFECT, 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).

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 (bkz. Bölüm 5.1).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif etkileri olabilir. Sildenafil ile yapılan klinik çalışmalarda baş dönmesi ve görme bozukluğu bildirildiği için araç ve makine kullanırken hastalar dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

SİLFECT'in güvenlik profili, 74 çift kör plasebo kontrollü klinik çalışmada 9.570 hasta verisi esas olarak oluşturulmuştur. Sildenafil ile tedavi edilen hastalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar baş ağrısı, yüz kızarması, dispepsi, nazal konjesyon, sersemlik, kusma, sıcak basması, görme bozukluğu cisimlerin mavi görülmesi ve bulanık görmedir.

Pazarlama sonrası çalışmalarda gözlenen advers reaksiyonlar 10 yıldan uzun bir sürede elde edilmiştir. Tüm advers reaksiyonların Ruhsat Sahibi'ne bildirilmemesi ve güvenlik veri tabanına eklenmemesinden dolayı, bu reaksiyonların sıklıkları güvenilir bir şekilde belirlenmemektedir.

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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan : Rinit

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Hipersensitivite reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş ağrısı

Yaygın : Sersemlik

Yaygın olmayan : Somnolans, hipoestezi

Seyrek : Serebrovasküler olay, geçici iskemik atak, nöbet*, tekrarlayan nöbet*, senkop

Göz hastalıkları

Yaygın : Görmede renklerin bozulması**, görme bozukluğu, bulanık görme

Yaygın olmayan : Lakrimasyon hastalıkları***, gözde ağrı, fotofobi, fotopsi, oküler hiperemi, görsel parlaklık, konjunktivit

Seyrek : Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION)*, retinal vasküler oklüzyon*, retinal hemoraji, arteriosklerotik retinopati, retinada bozukluk, glokom, görüş alanında bozukluk, diplopi, görüş keskinliğinde azalma, miyopi, astenopi, göz önünde uçan cisimler görme, iris bozuklukları, midriyazis, ışıkların etrafında hale görme, göz ödemi, gözde şişme, göz bozuklukları, konjunktival hiperemi, göz iritasyonu, gözde anormal his, göz kapağı ödemi, skleral renk değişimi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan : Vertigo, kulak çınlaması

Seyrek : İşitme kaybı

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan : Taşikardi, çarpıntı
Seyrek : Ani kardiyak ölüm*, miyokard infarktüsü, ventriküler aritmi*, atriyal fibrilasyon, stabil olmayan anjina

Vasküler hastalıklar

Yaygın : Yüzde kızarma, sıcak basması
Yaygın olmayan : Hipertansiyon, hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Nazal konjesyon
Yaygın olmayan : Epistaksis, sinüslerde konjesyon
Seyrek : Boğazda rahatsızlık hissi, nazal ödem, burun kuruluğu

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Bulantı, dispepsi
Yaygın olmayan : Gastro özofajiyal reflü, kusma, üst abdominal bölgede ağrı, ağız kuruluğu
Seyrek : Oral hipoestezi

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan : Döküntü
Seyrek : Steven Johnson Sendromu*, toksik epidermal nekroliz*

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan : Miyalji, ekstremitte ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan : Hematüri

Üreme sistemi hastalıkları

Seyrek : Penil hemoraji, priapizm*, hematospermi, ereksiyonda artma

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan : Göğüs ağrısı, yorgunluk, sıcaklık hissi
Seyrek : Sinirlilik

Araştırmalar

Yaygın olmayan : Kalp atım hızında artış

*Yalnızca pazarlama sonrası sürveyansda bildirilmiştir.

**Görsel renk değişiklikleri: Cisimleri yeşil görme, kromatopsi, cisimleri mavi görme, eritropsi ve cisimleri sarı görme.

*** Lakrimasyon hastalıkları: Göz kuruluğu, lakrimal bozukluk ve göz yaşı salgısının artması

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'ne (TÜFAM) 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 konjesyon, 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: Ürolojikler; Erektile disfonksiyonda kullanılan ilaçlar,
ATC Kodu: G04BE03

Etki mekanizması

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 korpus 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 SİLFEKT'in amaçlanan faydalı farmakolojik etkilerini gösterebilmesi için seksüel stimülasyon gereklidir.

Farmakodinamik etkiler

In vitro çalışmalar sildenafilin ereksiyon prosesinde rol oynayan PDE5'e seçici olduğunu göstermiştir. Diğer fosfodiesterazlara kıyasla PDE5 zerine etkisi daha güçlüdür. Retinadaki fototransdüksiyon yolağında rol oynayan PDE6'ya kıyasla 10 kat daha fazla selektiftir. Önerilen maksimum dozlarda PDE1'e kıyasla 80 kat, PDE 2, 3, 4 7, 8, 9, 10 ve 11'e kıyasla 700 kat daha selektiftir. Sildenafil özellikle kardiyak kontraktilite kontrolünde rol alan cAMP-spesifik fosfodiesteraz izoformu olan PDE3'e kıyasla PDE5 zerine 4.000-kattan daha büyük bir selektifliğe sahiptir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Sildenafilin seksüel stimülasyona cevap olarak ereksiyon oluşturma zaman aralığının değerlendirilmesi amacı ile iki klinik çalışma düzenlenmiştir. Hastalarda aç karnına yapılan penil pletismograf (RigiScan) alışmasında, sildenafil alınması sonucunda, seksüel birleşme için yeterli kabul edilen %60 oranındaki ereksiyon sertliğinin sağlanması kadar geçen süre ortalama 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.

Sildenafil, kan basıncında hafif ve geçici düşmelere sebep olur, ancak vakaların çoğunda bu klinik bir etki oluşurmaz. 100 mg oral dozu takiben yatar pozisyonda görülen ortalama maksimum sistolik kan basıncı düşmesi 8.4 mmHg olmuştur. Bu duruma uygun olarak yatar pozisyonda diyastolik basınç değişmesi 5.5 mmHg olmuştur. Kan basıncındaki bu azalmalar sildenafilin vazodilatör etkileri ile uyumludur ki bu vazodilatasyonun sebebi büyük olasılıkla vasküler düz kaslardaki artmış sGMP seviyesidir. Sağlıklı gönüllülerde 100 mg'a kadar olan sildenafilin oral yolla tek doz uygulanması sonucunda EKG'de klinik olarak anlamlı hiçbir etki oluşurmamıştır.

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.

Çift kör plasebo kontrollü bir egzersiz stres çalışmasında, düzenli olarak antianjinal ilaç (nitratlar dışında) kullanan, erektil disfonksiyon ve stabil anjinası olan 144 hasta değerlendirilmiştir. Sonuçlar sınırlayıcı anjinaya kadar olan zamanda sildenafil ile plasebo arasında klinik olarak anlamlı farklar göstermemiştir.

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 ayırt etme mekanizmasında meydana gelen bu değişikliğin retinanın fototransdüksiyon kaskadında yer alan PDE6 enziminin inhibisyonu ile bağlantılı olduğu öngörülmektedir. SİLFECT 'in görme keskinliği veya kontrast renkleri seçebilme duyarlılığı üzerine bir etkisi yoktur. Dokümante 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, simüle edilmiş trafik ışığı, Humphrey perimetre ve fotostres) klinik olarak anlamlı hiçbir değişiklik göstermemiştir.

Sağlıklı gönüllülerde sildenafilin 100 mg'lık oral tek doz uygulamasından sonra sperm motilitesi veya morfolojisi üzerine bir etki görülmemiştir (bkz. Bölüm 4.6).

Klinik Çalışmalara Ait Başka Bilgiler

Klinik çalışmalarda, sildenafil, yaşları 19 ila 87 arasında değişen 8.000'den fazla hastaya uygulanmıştır. Temsil edilen hasta grupları; yaşlılar (%19,9), hipertansiyonlu hastalar (%30,9), diabetes mellitus (%20,3), iskemik kalp hastalığı (%5,8), hiperlipidemi (%19,8), spinal kord yaralanması (%0,6), depresyon (%5,2), prostatın transüretal rezeksiyonu (%3,7), radikal prostatektomi (%3,3). 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. Bölüm 4.3).

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 sildenafille bağlı ilacı bırakma oranı plaseboya nazaran aynı veya daha düşük olmuştur. Tüm çalışmalar ele alındığında, sildenafille 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 transüretal rezeksiyonu (%61), radikal prostatektomi (%43), spinal kord yaralanması (%83), depresyon (%75). Uzun süreli çalışmalarda, sildenafilin etkinlik ve emniyeti sürdürülmüştür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

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 yemekle alındığında, absorpsiyon oranı, T_{maks} 'da ortalama olarak 60 dakikalık bir gecikme ve C_{maks} 'da ortalama %29'luk bir azalma ile düşer.

Dağılım :

Sildenafilin dağılıma ait ortalama kararlı durum hacmi 105 ± L'dir ve bu dokulara dağıldığını gösterir. 100 mg'lık tek bir oral dozu takiben, sildenafilin ortalama maksimum toplam plazma konsantrasyonu 440 ng/mL'dir (CV %40). Sildenafil (ve dolaşımdaki majör N-desmetil metaboliti) %96 oranında plazma proteinlerine bağlandığından, bu durum sildenafilin 18 ng/mL (38 nm)'lik ortalama maksimum serbest plazma konsantrasyonuna yol açar. Proteinlere bağlanma total ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır.

100 mg tek doz sildenafilil alan sağlıklı hastalarda, dozu takip eden 90. Dakikada ejakülattaki ilaç dozu uygulanan mevcut dozun %0,0002'sinden azdır (ortalama 188 ng).

Biyotransformasyon :

Sildenafilil özellikle CYP3A4 (majör yol) ve CYP2C9 (minör yol) karaciğer mikrozomal enzimleri ile metabolize edilir. Dolaşımdaki majör metabolit sildenafilil N-demetilasyonu ile oluşur. Bu metabolit sildenafilile benzer bir fosfodiesteraz seçicilik profiline sahiptir ve PDE5 için *in vitro* potensi ana ilacın yaklaşık %50'si kadardır. Sildenafilil, N-demetilasyon yolu ile dolaşımdaki majör metabolitine dönüşür. Bu metabolitin plazma konsantrasyonları sildenafilil için gözlenenin yaklaşık %40'ıdır. N-desmetil metaboliti de yaklaşık 4 saatlik bir terminal yarı ömür ile metabolize olur.

Eliminasyon :

Sildenafilil 3-5 saatlik terminal faz yarılanma ömrünün bileşkesi olarak vücut klerensi 41 L/saattir. Oral veya i.v. uygulanan sildenafilil 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.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Önerilen doz aralığında SİLFECT 'in farmakokinetiği doz ile orantılıdır

Özel Hasta Gruplarındaki Farmakokinetik

Yaşlılarda

65 yaş ve üstü sağlıklı gönüllülerde sildenafilil klerensi azalmıştır, bunun sonucunda sildenafilil 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 sildenafilil plazma konsantrasyonları yaklaşık %40 artmıştır.

Böbrek Yetmezliği

Hafif ila orta derece (kreatinin klerensi = 30-80 mL/dak.) böbrek fonksiyon bozukluğu olan gönüllülerde 50 mg oral tek doz sildenafilil 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 bireyler arası değişkenliğin yüksek olması sebebi ile bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır.

Şiddetli (kreatinin klerensi < 30 mL/dk) böbrek fonksiyon bozukluğu olan gönüllülerde sildenafilil 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-desmetil 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.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Yapılan konvansiyonel emniyet, farmakoloji, mükerrer doz toksisite, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, üreme ve gelişim üzerine toksisite çalışmalarında elde edilen sonuçlara dayanan klinik dışı veriler insan için özel bir zarar belirtmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Kolloidal susuz silika
Dikalsiyum fosfat, susuz
Kroskarmeloz sodyum
Magnezyum stearat
Polivinil alkol
Makrogol
Titanyum dioksit (E171)
Talk
İndigo karmin alüminyum lake (E132)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf Ömrü:

60 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, Alüminyum/PVC blister ambalajlarda 2, 4 veya 8 film kaplı tablet.

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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir. .

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Bağcılar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2016/143

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.03.2016

Ruhsat yenileme tarihi: 11.01.2021

10. KÜB' ün YENİLEME TARİHİ