

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEWAGRA 100 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Sildenafil sitrat 140.48 mg (100 mg sildenafil eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Oral uygulama için 100 mg sildenafil içeren, mavi renkli, kare film kaplı tablet olarak mevcuttur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

NEWAGRA'nın etkili olabilmesi için seksüel stimülasyon gereklidir.

NEWAGRA 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, gerektiğinde, cinsel aktiviteden yaklaşık bir saat önce alınan 50 mg'dır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Etkililik 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 kezdir.

Uygulama şekli:

NEWAGRA 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 etkililiği artıracağı için bu hastalarda 25 mg'lık bir başlangıç dozu düşünülmelidir.

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

NEWAGRA'nın nitratların hipotansif etkilerini potansiyelize ettiği gösterilmiştir ve bu nedenle nitrik oksit(NO) açığa çıkaran bileşikler veya nitratların herhangi bir formu ile beraber kullanılması kontrendikedir (bkz Bölüm 4.3).

NEWAGRA'nın alfa-blokörler ile birlikte kullanıldığı durumlarda, postüral hipotansiyon gelişme potansiyelini en aza indirmek için, sildenafil tedavisine başlanmadan önce hastalar alfa-blokör 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 yetmezliği:**

Hafif-orta şiddette (kreatinin klirensi = 30 - 80 mL/dk) böbrek yetmezliği olan hastalarda (bkz. Bölüm 5.2) doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli (kreatinin klirensi < 30 mL/dk) olan hastalarda sildenafil klirensi azaldığından 25 mg'lık doz düşünülmelidir. Etkililik ve tolerabilite değerlendirilerek, gerektiğinde doz kademeli olarak 50 mg veya 100 mg'a çıkarılabilir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda (örn; siroz) sildenafil klirensi azaldığından (bkz. Bölüm 5.2) 25 mg'lık doz düşünülmelidir. Etkililik ve tolerabilite değerlendirilerek, gerektiğinde doz kademeli olarak 50 mg veya 100 mg'a çıkarılabilir.

Pediyatrik popülasyon:

Sildenafil çocuklarda (18 yaşından küçüklerde) endike değildir.

Geriyatrik popölasyon:

Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- NEWAGRA, etkin madde veya Bölüm 6.1’de yer alan yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda kontrendikedir.
- NO/ siklik guanozin monofosfat (sGMP) yolağı üzerine bilinen etkisi ile uyumlu olarak (bkz. Bölüm 5.1), sildenafilin nitratların hipotansif etkilerini potansiyelize ettiğı gösterilmiştir. Bu nedenle NEWAGRA’nın NO açığa çıkaran bileşikler (amil nitrat, butil nitrat gibi) veya nitratların herhangi bir formu (nitrogliserin, izosorbid mononitrat, izosorbid nitrat, pentaeritritol tetranitrat, eritritol tetranitrat, izosorbid dinitrat / fenobarbital gibi) ile beraber kullanımı kontrendikedir.
- Sildenafil de dahil olmak üzere Fosfodiesteraz tip 5 (FDE5) inhibitörlerinin riosigat gibi guanilat siklaz uyarıcıları ile birlikte kullanılması, semptomatik hipotansiyona yol açma potansiyelinden dolayı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).
- NEWAGRA’nın non-arteritik anterior iskemik optik nöropatisi (NAION) olanlarda önceki FDE5 inhibitörüne maruz kalmasına bağılı olup olmamasına bakılmaksızın kontrendikedir.
- Erektile disfonksiyonda kullanılan ilaçlar (sildenafil dahil) seksüel aktivitenin tavsiye edilmediğı hastalarda (stabil olmayan anjina gibi ciddi kardiyovasküler bozukluklar ve ciddi kardiyak hastalıklarda) önerilmez.
- Sildenafilin güvenliliğı aşağıdaki hasta gruplarında çalışılmamıştır dolayısıyla daha ileri bilgi edininceye kadar bu hastalarda kullanılması kontrendikedir:
 - Ciddi karaciğer yetmezliğı,
 - Hipotansiyon (kan basıncı < 90/50 mmHg),
 - Yakın zamanda geçirilmiş inme veya miyokard infarktüsü,
 - Retinitis pigmentosa gibi herediter dejeneratif retinal bozukluğu (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 düşüşlere neden olan vazodilatör özelliklere sahiptir

(Bkz. Bölüm 5.1). Hekimler NEWAGRA'yı reçetelemeden 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.

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

Miyokard infarktüsü, 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

Erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan ajanlar, penisin anatomik deformasyonlarında (angülasyon, kavernosoz 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, penis dokusu hasarı ve kalıcı potens kaybı ile sonuçlanabilir.

Diğer FDE5 inhibitörleri veya diğer erektil disfonksiyon tedavileri ile birlikte kullanım

Sildenafilin diğer FDE5 inhibitörleri veya sildenafil içeren pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar veya diğer erektil disfonksiyon tedavileri ile kombine kullanımının etkililik ve güvenliliği henüz değerlendirilmemiştir. Bu sebeple bu tür kombine uygulamalar tavsiye edilmez.

Görme üzerine etkileri

Sildenafil ve diğer FDE5 inhibitörlerinin kullanımı ile bağlantılı spontan olarak görme bozuklukları vakaları rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Sildenafil ve diğer FDE5 inhibitörlerinin alımı ile bağlantılı spontan olarak ve bir gözlemsel çalışmada seyrek görülen bir durum olan non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION) vakaları rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalara herhangi bir ani görme bozukluğu durumunda NEWAGRA kullanmayı bırakmaları ve acilen bir

hekime danışmaları önerilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Ritonavir ile birlikte kullanımı

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

Alfa-blokörler ile birlikte kullanımı

Alfa-blokör tedavisi gören hastalarda beraberinde sildenafil uygulanması duyarlı bazı bireylerde semptomatik hipotansiyona yol açabileceğinden, dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.5.). Bu durum genellikle sildenafil alımını takiben 4 saat içinde oluşur. Postüral hipotansiyon gelişme potansiyelini en aza indirmek için, sildenafil tedavisine başlanmadan önce hastaların alfa-blokör 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 NEWAGRA kullanımına ilişkin emniyet bilgisi mevcut değildir. Bu sebeple bu tür hastalarda NEWAGRA kullanılmadan önce yarar/zarar değerlendirmesi dikkatle yapılmalıdır.

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

NEWAGRA kadınlarda kullanılmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların NEWAGRA 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 klirensini azaltabilir ve bu izoenzimlerin indükleyicileri sildenafil klirensini artırabilir.

In vivo çalışmalar:

Klinik çalışma verilerinde yapılan popülasyon farmakokinetik analizleri, ketokonazol, eritromisin, simetidin gibi CYP3A4 inhibitörleri ile beraber uygulandığında sildenafilin klirensinde 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

konsantrasyonlarında (günde 2 kez 500 mg), 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. Bu farmakokinetik veriler göz önünde bulundurularak, sildenafilin ritonavir ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2) 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 durum konsantrasyonlarında (günde 3 kez 1.200 mg), 100 mg tek doz sildenafil ile birlikte uygulanması, sildenafil C_{maks} 'ında %140 ve 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 konsantrasyonundaki (5 gün boyunca günde 2 kez 500 mg) eritromisin ile birlikte, 100 mg tek doz sildenafil uygulandığında, sildenafilin EAA'sında %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 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.

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

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

Spesifik etkileşim çalışmalarının, popülasyon farmakokinetik analizleri, tüm ilaçlar ile yapılmamış olmasına rağmen 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 (ACE) inhibitörleri, kalsiyum kanal blokörleri, 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 rifampisin 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.

NEWAGRA'nın diğer ilaçlar üzerine etkisi:

In 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 doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 1 mikromolar olduğunda, NEWAGRA'nın bu izoenzimlere ait substratların klirensini değiştirmesi beklenmez.

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

In vivo çalışmalar:

NO/ sGMP yolağı 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 NO açığa çıkaran bileşikler ile beraber kullanılması kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3).

Preklinik çalışmalar FDE5 inhibitörlerinin riosigat ile birlikte kullanılmasının sistemik kan basıncı düşürücü etkisine ilave etkisi olduğunu göstermiştir. Klinik çalışmalarda, riosigatın FDE5 inhibitörlerinin hipotansif etkisini arttırdığı gösterilmiştir. Çalışılan popülasyonlarda bu kombinasyonun faydalı bir klinik etkisi olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunamamıştır. Sildenafil de dahil olmak üzere, FDE5 inhibitörlerinin riosigat ile birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Alfa-blokör 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. 4.2. ve 4.4.). Üç spesifik ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, bir alfa-blokör olan doksazosin tedavisi ile stabilize edilmiş benign prostat hiperplazisi (BPH) olan hastalara eş zamanlı olarak 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 eş zamanlı 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.

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

Aşağıda belirtilen antihipertansif tedavi sınıfları; diüretikler, beta-blokörler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri, antihipertansifler (vazodilatör ve santral etkili), adrenerjik nöron blokörleri, kalsiyum kanal blokörleri ve alfa-adrenoreseptör blokörler, plasebo uygulanmasına kıyasla sildenafil alan hastalardaki yan etki profilinde hiçbir değişiklik göstermemişlerdir. Hipertansif hastalarda, sildenafil (100 mg) ile beraber amlodipin uygulanan spesifik bir etkileşim çalışmasında, yatar konumundaki sistolik kan basıncında 8 mmHg'lik ilave bir düşüş olmuştur. Bununla ilgili olarak yatar konumundaki diyastolik 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 sakonavirin kararlı durum farmakokinetiğini etkilemez.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

NEWAGRA, kadınlarda kullanım için endike değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

NEWAGRA, 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 (insanlarda, 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

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

NEWAGRA'nın güvenlilik profili, 74 çift kör plasebo kontrollü klinik çalışmada 9570 hasta verisi esas olarak oluşturulmuştur. Sildenafil ile tedavi edilen hastalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar baş ağrısı, flushing, dispepsi, nazal konjesyon, baş dönmesini de içeren sersemlik hali, 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 sahibine bildirilmemesi ve güvenlilik veri tabanına 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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $\leq 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan :Rinit

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan :Hipersensitivite reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın :Baş ağrısı

Yaygın :Baş dönmesini de içeren sersemlik hali

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 bozuklukları***, gözde ağrı, fotofobi, fotopsi, oküler hiperemi, görsel parlaklık, konjonktivit

Seyrek :Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION)*, retinal vasküler oklüzyon*, retinal hemoraji, arteriyosklerotik retinopati, retinal bozukluk, glokom, görme alanında defekt, diplopi, görme keskinliğinde azalma, miyopi, astenopi, göz önünde uçuşan cisimler görme,iris bozuklukları, midriyazis, görsel halo, göz ödemi, gözde şişme, göz bozuklukları, konjonktival hiperemi, göz iritasyonu, gözde anormal his, göz kapağı ödemi, skleral renk değişimi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan :Vertigo, tinnitus

Seyrek :İşitme kaybı

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan :Taşikardi, palpasyon

Seyrek :Ani kardiyak ölüm*, miyokard infarktüsü, ventriküler aritmi*, atriyal

fibrilasyon, stabil olmayan anjina

Vasküler hastalıklar

Yaygın :Flushing, 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 :Gastroözofajiyal 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 bozuklukları: Göz kuruluğu, lakrimal bozukluk ve lakrimasyonun 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 etkililikte artış olmamış fakat yan etkilerin (baş ağrısı, flushing, baş dönmesini de içeren sersemlik hali 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 klirensini hızlandırması beklenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Eretil disfonksiyonda kullanılan ilaçlar; Fosfodiesteraz İnhibitörleri
ATC Kodu: G04B E03

Etki mekanizması

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

Penisin ereksiyonunu sağlayan fizyolojik mekanizma seksüel stimülasyon esnasında korpus kavernozumdan (NO) salımını gerektirir. Daha sonra NO, guanilat siklaz enzimini aktive eder ve bu sGMP düzeyinde artış ile sonuçlanır ki, böylece korpus kavernozumdaki düz kasların gevşemesi ve kanın korpus kavernozum içine dolması sağlanmış olur.

Sildenafil, korpus kavernozumdaki sGMP'nin degradasyonundan sorumlu sGMP'ye spesifik FDE5 enziminin potent ve selektif bir inhibitörüdür. Sildenafil, ereksiyon üzerine periferik bir etki yerine sahiptir. Sildenafilin izole insan korpus kavernozumunda direkt bir gevşetici etkisi yoktur ancak bu doku üzerinde bulunan NO'nun gevşetici etkisini artırma potansiyeline sahiptir. Seksüel stimülasyon ile olduğu gibi, NO/sGMP yolu aktive olduğunda, sildenafilin FDE5

enzimini inhibe etmesi korpus kavernozumdaki sGMP seviyelerinde artışa sebep olur. Bu sebeple NEWAGRA'nın 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 üzerine 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 siklik adenozin monofosfat (cAMP) spesifik fosfodiesteraz izoformu olan PDE3'e kıyasla PDE5 üzerine 4000 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) çalışmasında, sildenafil alınması sonucunda, seksüel birleşme için yeterli kabul edilen %60 oranındaki ereksiyon sertliğinin sağlanmasına 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 oluşturmaz. 100 mg oral dozu takiben yatar pozisyonda görülen ortalama maksimum sistolik kan basıncı azalması 8,4 mmHg olmuştur. Bu duruma uygun olarak yatar pozisyonda diyastolik basınç değişikliği 5,5 mmHg olmuştur. Kan basıncındaki bu azalmalar sildenafilin vazodilatör etkileri ile uyumludur ki bu vazodilatasyon 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 oluşmamıştır.

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 arterlerin 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 fark 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 FDE6 enziminin inhibisyonu ile bağlantılı olduğu öngörülmektedir. NEWAGRA'nın görme keskinliği veya kontrast renkleri seçebilme duyarlılığı üzerine bir etkisi yoktur. Dokümanite 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 8000'den fazla hastaya uygulanmıştır. Temsil edilen hasta grupları; yaşlılar (%19,9), hipertansiyon (%30,9), diabetes mellitus (%20,3), iskemik kalp hastalığı (%5,8), hiperlipidemi (%19,8), spinal kord yaralanması (%0,6), depresyonu (%5,2) olan hastalar, prostatın transüretal rezeksiyonu (%3,7), radikal prostatektomi (%3,3) uygulanmış hastalar. Klinik çalışmalarda tam anlamıyla temsil edilemeyen veya çalışma dışında tutulan gruplar; pelvik operasyon geçirmiş hastalar, radyoterapi sonrası hastalar, ciddi böbrek veya karaciğer yetmezliği 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 iyileşme olduğunu bildiren hastaların oranı; psikojenik erektil disfonksiyonu (%84), miks erektil disfonksiyonu (%77), organik erektil disfonksiyonu (%68) olan hastalar, yaşlılar (%67), diabetes mellitusu (%59), iskemik kalp hastalığı (%69), hipertansiyonu (%68) olan hastalar, prostatın transüretal rezeksiyonu (%61), radikal prostatektomi (%43) uygulanmış hastalar, spinal kord yaralanması (%83), depresyonu (%75) olan hastalar. Uzun süreli çalışmalarda, sildenafilin etkililik ve güvenliliği 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 sildenafil alan sağlıklı gönüllülerde, 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) karaciğer mikrozomal enzimleri ile metabolize edilir. Dolaşımdaki majör metabolit sildenafilin N-demetilasyonu ile oluşur. Bu metabolit sildenafille benzer bir fosfodiesteraz seçicilik profiline sahiptir ve FDE5 için in vitro potansi ana ilacın yaklaşık %50'si kadardır. Sildenafil, N-demetilasyon yolu ile dolaşımdaki majör metabolitine dönüşür. Bu metabolitin plazma konsantrasyonları sildenafil için gözlenenin yaklaşık %40'ıdır. N-desmetil metaboliti de yaklaşık 4 saatlik bir terminal yarı ömür ile metabolize olur.

Eliminasyon

Sildenafilin 3-5 saatlik terminal faz yarılanma ömrünün bileşkesi olarak vücut klirensi 41 L/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.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Önerilen doz aralığında NEWAGRA'nın farmakokinetiği doz ile orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek Yetmezliği

Hafif ila orta derece (kreatinin klirensi = 30-80 mL/dk.) böbrek yetmezliği 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 EAA'sı 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 klirensi < 30 mL/dk) böbrek yetmezliği olan gönüllülerde sildenafil klirensi 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 klirensi düşmüştür. Bu azalma EAA'da %84 ve C_{maks} 'da %47'lik bir yükselme ile sonuçlanmıştır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, sildenafilin farmakokinetiği çalışılmamıştır.

Yaşlılar

65 yaş ve üstü sağlıklı gönüllülerde sildenafil klirensi azalmıştır, bunun sonucunda sildenafil ve aktif N-desmetil 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.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Yapılan konvansiyonel güvenlik, 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

Milpha İlaç Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti
Yenimahalle/ANKARA

8. RUHSAT NUMARASI

2021/135

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.05.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB' ün YENİLEME TARİHİ