

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VIAGRA 100 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Sildenafil sitrat 140.450 mg (100 mg sildenafil eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktoz 3.675 mg

Kroskarmelloz sodyum 30.0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Oral uygulama için 100 mg sildenafil içeren, bir yüzünde "PFIZER", diğer yüzünde "VGR 100" yazan, mavi, yuvarlak baklava biçimli tablet olarak mevcuttur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

VIAGRA'nın etkili olabilmesi için seksüel stimülasyon gereklidir.

VIAGRA 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'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:

VIAGRA 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, sakonavir, 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 artıracığı 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.

VIAGRA'nın 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).

VIAGRA'nın alfa-blokerler ile birlikte kullanıldığı durumlarda, postüral hipotansiyon gelişme potansiyelini en aza indirmek için, sildenafil tedavisine başlamadan 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.
- 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 ileri

bilgi edininceye kadar bu hastalarda kullanılması kontrendikedir:

- Ciddi karaciğer yetmezliği,
- Hipotansiyon(Kan basıncı< 90/50 mmHg),
- 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 kardiyak risk söz konusudur. Bu nedenle, hekim erektil 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 düşüslere 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 bulundurmalarıdır. Vazodilatörlere karşı artmış duyarlılığı olan kişiler arasında; sol ventrikül çıkış (outflow) obstrüksiyonu olanlar (örneğin aort stenozu, hipertrofik obstrüktif kardiomyopati) 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.

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

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

Sildenafil 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 sildenafil, sodyum nitroprusiatın antiagregan etkisini artırdığını göstermektedir. Kanama bozukluğu veya aktif peptik ülseri olan hastalarda VİAGRA kullanımına ilişkin emniyet bilgisi mevcut değildir. Bu sebeple bu tür hastalarda VİAGRA kullanılmadan önce yarar/zarar değerlendirmesi dikkatle yapılmalıdır.

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

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

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

Bu tıbbi ürün her tablette 1.65-2.25 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların VİAGRA üzerine etkisi

In vitro çalışmalar:

eş-zamanlı uygulamaların plazma sildenafil konsantrasyonlarında daha büyük düşüslere neden olacağı düşünölmektedir.

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

Spesifik etkileşme çalışmaları tüm ilaçlar ile yapılmamış olmasına rağmen, populasyon 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, Anjyotensin 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.

VİAGRA'nın diğler ilaçlar üzerine etkisi:

In vitro çalışmaları:

Sildenafil, sitokrom P450 izoformları olan 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ve 3A4 (IC₅₀> 150 mikromolar)'ün zayıf bir inhibitörüdür. Tavsiye edilen dozların ardından sildenafilin zirve plazma konsantrasyonu yaklaşık 1 mikromolar olduğunda, VİAGRA'nın bu izoenzimlere ait substratların klerensini değıştirmesi beklenmez.

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

In vivo çalışmaları:

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 ettiğı gösterilmiştir. Bu sebeple sildenafilin, nitratların her hangi 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 populasyonlarında, yatarak ölçölen kan basıncında sırasıyla ortalama 7/7 mmHg, 9/5 mmHg ve 8/4 mmHg ek azalma ve ayakta ölçölen 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 postöral 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 şekli ve 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Aşağıda belirtilen antihipertansif tedavi sınıfları; Diüretikler, beta-blokerler, ACE inhibitörleri, anjyotensin 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)

VIAGRA'nın emniyetine ait verilerin analizinde VIAGRA 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 (100mg), her ikisi de CYP3A4 substratı olan, HIV proteaz inhibitörleri ritonavir ve sakonavirin kararlı durum farmakokinetiğini etkilemez.

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

VIAGRA (50 mg), sağlıklı gönüllülerde 80 mg/d'lik 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

VIAGRA, 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 (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

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

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 sağırılık. Pazarlama sonrası deneyim ve klinik çalışmalarda, PDE5 inhibitörlerinin kullanımıyla ilişkili düşük sayıda ani duyma kaybı bildirilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Gönüllülerde yapılan ve tek doz olarak 800mg'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: Erektile disfonksiyonda kullanılan ilaçlar; Fosfodiesteraz İnhibitörleri
ATC Kodu: G04B E03

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 VIAGRA'nın 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 ayırt etme mekanizmasında meydana gelen bu değişikliğin retinanın fototransdüksiyon kaskadında yer alan PDE6 enziminin inhibisyonu ile bağlantılı olduğu öngörülmektedir. VIAGRA'nın 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.

Dökümanite 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 edilmiş trafik ışığı, Humphrey perimetre 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 3000den 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 transüretal 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 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 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 adenosin ile indüklenen koroner akım rezervinde (hem stenoz durumundaki hem de referans arterlerde) yaklaşık % 13 düzelleme 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 anjınının başlangıcına kadar geçen süre sildenafil ve plasebo için sırasıyla 423,6 ve 403,7 saniyedir.

Eretil 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 kullanılmıştır) 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 tozudur.

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, absorpsiyon oranı, T_{maks}'da ortalama olarak 60 dakikalık bir gecikme ve C_{maks}'da ortalama %29'luk bir azalma ile düşer. Ancak absorpsiyon 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) karaciğer mikrozomal enzimleri ile metabolize edilir. Sildenafil, N-desmetilasyon 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 VIAGRA'nın 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 sayıda 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 sildenafille 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 prelinik 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/m² 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

Mikrokristalin selüloz
Kalsiyum hidrojen fosfat
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat
Hipromelloz
Laktoz
Triasetin
Titanyum dioksit
İndigo karmin alüminyum lake (E132)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli deđil.

6.3. Raf Ömrü:

48 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında, çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız, rutubetten koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

250 µ PVC / 25 µ Alüminyum folyo blisterlerde, 4 ve 8 tablet

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

PFİZER İlaçları Ltd. şti. 34347 Ortaköy / İstanbul

Tel. : 0 212 258 30 10

Faks : 0 212 259 33 46

8. RUHSAT NUMARASI

198/56

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.11.2001

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB' ün YENİLEME TARİHİ