

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZYDENA® 100 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde

Udenafil 100 mg

Yardımcı maddeler

Laktoz 87.5 mg

Sunset Yellow FCF 0.0372 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

ZYDENA®, bir yüzünde 100 diğer yüzünde ise Z | Y işareti baskılı, açık turuncu renkte, film kaplı oval tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

ZYDENA®'nın etkili olabilmesi için seksüel stimulasyon gereklidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yetişkinler (Sadece 18 yaş üzeri erkekler):

Hastaların çoğu için, tavsiye edilen ZYDENA® başlangıç dozu, cinsel aktiviteden yaklaşık 30 dakika ilâ 12 saat önce oral yoldan alınan 100 mg'lık dozdur. 100 mg'lık doza gösterilen yan etkiler de dahil, hastada ilacın bireysel etkinliği ve tolerabilitesi hakkında dikkatli bir değerlendirme yapılarak ilacın dozu günde 200 mg'a yükseltilebilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tavsiye edilen maksimum doz sıklığı günde bir keredir.

ZYDENA® için önerilen doz aşılmamalıdır.

Uygulama şekli:

ZYDENA® ağız yolu ile kullanılır.

ZYDENA® bir bardak su ile, aç ya da tok karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Hafif böbrek yetmezliği olan erkek hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Hafif karaciğer yetmezliği olan (Child Pugh sınıf A) hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Popülasyona yönelik spesifik çalışmalar bulunmamasından dolayı, ZYDENA®'nın şiddetli hepatik yetmezliği veya orta şiddetli ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

ZYDENA®'nın güvenlik ve etkinlik, sadece 18 yaş ve üzeri erkeklerde kanıtlanmıştır. 18 yaş altı kullanımı kontrendikedir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki erkek hastalarda doz kontrolü ve ayarlaması yapmak gerekmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

Bileşenlerinden herhangi birisine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda ZYDENA® kullanımı kontrendikedir.

ZYDENA®'nın gebelikte kullanımı kontrendikedir

ZYDENA®'nın akut ve kronik nitratların hipotansif etkilerini kuvvetlendirdiği gösterilmiştir; bundan ötürü, herhangi bir formda nitrik oksit donörleri, organik nitratlar veya organik nitritlerle birlikte ve eşzamanlı olarak, düzenli veya aralıklı olarak kullanılması kontrendikedir. Gliseril trinitrat, isosorbid tuzları, sodyum nitroprusid, amil nitrit, nicorandil veya organik nitratlarla birlikte kullanılmamalıdır.

ZYDENA®, kardiyovasküler risk faktörleri sebebiyle cinsel ilişkiye girmesi tavsiye edilmeyen erkeklerde (yani, tanı konulmuş kalp yetmezliği ve stabil olmayan angina pectoris gibi ciddi ve önemli kardiyovasküler hastalıkları bulunan hastalarda) kontrendikedir.

ZYDENA®, erektil disfonksiyon ile birlikte daha önceden geçirilmiş non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION) atağı olan hastalarda kontrendikedir.

Potent sitokrom P450 (CYP) 3A4 inhibitörleri (HIV proteaz inhibitörleri indinavir ve ritonavir) kullanan hastalar, konjenital uzun QT sendromu olan hastalar veya QT intervalini uzatan ilaç kullanan hastalarda kontrendikedir.

Guanilat Siklaz uyarıcılarının hipotansif etkilerini artırabileceğinden Guanilat siklaz uyarıcısı (riociguat) ve ZYDENA®'nın birlikte kullanımı kontrendikedir.

Aşağıda sayılan hasta alt-gruplarında da udenafilin güvenilirliği araştırılmamıştır; bundan dolayı, bu alt-gruplarda kullanımı hakkında ek bilgiler elde edilene kadar udenafilin bu hastalarda kullanılması kontrendikedir: şiddetli hepatik ve böbrek yetmezlik, hipotansiyon (kan basıncı < 90/50 mmHg), hipertansiyon (kan basıncı > 170/110 mmHg), yeni geçirilmiş inme, miyokard enfarktüsü veya koroner arter bypass cerrahisi geçirenlerde (son 6 ayda) ve retinitis pigmentosa gibi bilinen hereditör dejeneratif retinal bozukluklar (bu hastaların az bir kısmında genetik retinal fosfodiesteraz bozukluğu vardır).

ZYDENA® ile birlikte erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan diğer tedavilerle kombinasyonun etkililiği ve güvenliliği incelenmediğinden bu kombinasyonlar kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Erektil disfonksiyonu teşhis etmek, altta yatan potansiyel sebepleri ve uygun tedaviyi belirlemek için hastanın kapsamlı bir tıbbi tarihçe çalışması ve fiziksel muayene yapılmalıdır.

Doktorlar, hastalarının kardiyovasküler durumunu da değerlendirmelidirler, çünkü cinsel aktiviteyle bağlantılı potansiyel kardiyak riskler söz konusudur. ZYDENA® da dahil, erektil disfonksiyon tedavi ajanları, genellikle, altta yatan kardiyovasküler sorunları sebebiyle cinsel aktiviteye girmeleri tavsiye edilmeyen erkeklerde kullanılmamalıdır.

Son 6 ayda inme, serebral hemoraji veya miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda Zydena kullanılmamalıdır. Daha önceden geçirilmiş inme, serebral hemoraji veya miyokard infarktüsü olan hastalarda kullanımı durumunda kardiyovasküler hastalıklar çok iyi bir şekilde kontrol edilmelidir.

Doktorlar, hastalarına, bir gözde veya her iki gözde de ani görme kaybı olması halinde ZYDENA® da dahil tüm PDE5 inhibitörlerini kullanmaya derhal son vermelerini ve bir tıp kurumuna başvurmalarını önermelidirler. Böyle bir olay, ZYDENA® dışında tüm PDE5 inhibitörlerinin kullanımıyla zamansal olarak bağlantısı kurulan ve pazarlama-sonrası raporlarda nadiren rapor edilen kalıcı görme kaybı da dahil olmak üzere görme yetisinde azalmanın bir sebebi olan non-arteritik anterior iskemik optik nöropatinin (NAİON) bir belirtisi olabilir. Bu olayların doğrudan doğruya PDE5 inhibitörlerinin kullanımıyla mı yoksa başka faktörlerle mi bağlantı olduklarını tespit etmek mümkün değildir. Doktorlar, daha önce bir gözlerinde NAİON geçirmiş bulunan kişilerde NAİON riski artışı konusunu ve bu kişilerin PDE5 inhibitörleri gibi vazodilatörlerin kullanımından olumsuz etkilenip etkilenmedikleri konusunu da hastalarla tartışmalıdırlar. (bkz. Kontrendikasyonlar) ZYDENA®, daha önceden bir Non-Arteritik Anterior İskemik Optik Nöropati (NAİON) epizodu geçirmiş ve erektil disfonksiyonu olan erkek hastalara da tavsiye edilmez.

Doktorlar, hastalarına, bir kulakta veya her iki kulakta da çınlama ve baş dönmesinin eşlik edebileceği ani işitme kaybı veya sağırılık olması halinde ZYDENA® da dahil tüm PDE5 inhibitörlerini kullanmaya derhal son vermelerini ve bir tıp kurumuna başvurmalarını önermelidirler.

Proliferatif diyabetik retinopati, aktif gastroözofajeal reflü hastalığı veya reflü özofajit ile ilişkili hiatus hernisi olan hastalarda Zydena dikkatli kullanılmalıdır.

Kontrol altında olmayan diyabetik hastalarda Zydena'nın etkinlik ve güvenliliği çalışılmamıştır.

ZYDENA®'nın kan basıncında geçici düşüşlere yol açan sistemik vazodilatör özelliklere sahip bulunduğu gösterilmiştir. Çoğu hastada bu durumun ilgili sonuçları azdır ya da hiç yoktur. Fakat doktorlar udenafil vermeden önce, altta yatan belirli durumlara sahip hastaların, özellikle cinsel aktiviteyle kombine durumlarda bu vazodilatör etkilerden olumsuz etkilenip etkilenmeyeceklerini göz önünde bulundurmalıdırlar. Vazodilatörlere karşı duyarlılığı artmış hastalar arasında, sol ventriküler çıkış yolu obstrüksiyonları (örneğin, aort stenozu, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati) bulunan hastalar ya da kan basıncının otonomik kontrolünde ciddi bozulma ile kendini gösteren nadir bir sendrom olan multipl sistem atrofisi olanlar bulunmaktadır.

Erektile disfonksiyonda kullanılan ajanlar penisin anatomik deformasyonlarında (angüstasyon, kavernal fibrosis veya Peyronie's hastalığı gibi) veya priapizme sebep olabilecek predispozisyon durumlarda (orak hücre anemisi, multipl miyelom veya lösemi gibi) dikkatli kullanılmalıdırlar.

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

4 saatten daha uzun süren ereksiyonlar ve priapizm (süresi 6 saatten fazla devam eden ağrılı ereksiyonlar), ZYDENA® ile yapılan klinik çalışmalarda gözlemlenmemiş olmasına rağmen, bu sınıftaki bileşikler hakkında seyrek de olsa bu tip raporlar alınmaktadır.

Bu nedenle, 4 saatten daha uzun süren ereksiyonlarda hastanın acil tıbbi yardım ve destek istemesi gerekir. Priapizm, hemen tedavi edilmezse erektile dokuda ve erektile fonksiyonda geri dönüşü olmayan hasara yol açabilir.

ZYDENA®, afrodisyak bir ilaç ya da bir cinsel uyarıcı olmadığından dolayı, sadece erektile disfonksiyon sorunu bulunan hastaların tedavisi için kullanılmalıdır.

Omurilik yaralanması olan, radikal prostatektomi veya pelvik cerrahi uygulanmış olan, hiposeksüel arzusu bulunan, kanser tedavisi gören ve antikoagülan ilaç alan hastalarda ZYDENA®'nın etkileri hakkında bir araştırma yapılmamıştır.

Böbrek/karaciğer yetmezliği

Orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, EAA arttığından ve yeterli klinik çalışma olmadığından ZYDENA® önerilmemektedir. Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda etkinlik ve güvenliliği çalışılmamıştır (Bkz. Kontrendikasyonlar).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan (SGOT, SGPT normal üst limitin 3 katından daha fazla) veya böbrek yetmezliği olan (serum kreatinin >2,5 mg/dL) hastalarda ZYDENA® hekim kontrolünde dikkatli uygulanmalıdır (Bkz. Kontrendikasyonlar).

Çocuklar: ZYDENA®'nın güvenlik ve etkililiği, sadece 18 yaş ve üzeri erkeklerde kanıtlanmıştır.

ZYDENA® yardımcı madde olarak laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bileşimindeki sunset yellow FCF'den dolayı alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- o Diğer ilaçların ZYDENA®'nın plazma konsantrasyonu üzerine etkileri:
 - *In vitro* çalışmalar: Udenafil metabolizması, başlıca sitokrom P450 (CYP) izoformu 3A4 ile düzenlenmektedir. Bu nedenle, bu enzimlerin inhibitörü olan maddelerin udenafilin plazma konsantrasyonunu artırması beklenir. İnsanlarda ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, indinavir, simetidin, eritromisin ve greyfurt suyu bilinen temsilci CYP450 3A4 inhibitörleridir.
 - *In vitro* çalışmalar: Ketokonazol (400 mg), sağlıklı gönüllülere ZYDENA® (100 mg) ile eşzamanlı verildiğinde udenafil EAA ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla %212 ve %85 oranlarında artışlar meydana gelmiştir.
 - Bu konuda etkileşim çalışmaları yapılmamış olmasına rağmen, udenafilin itrakonazol, simetidin, eritromisin ve greyfurt suyu gibi başka CYP450 3A4 inhibitörleriyle birlikte eşzamanlı verilmesinin udenafil plazma konsantrasyonunu artırması beklenmektedir. Bundan dolayı, birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.
 - Kuvvetli ve etkili CYP450 3A4 inhibitörleri olan HIV proteaz inhibitörleri ritonavir veya indinavir ile udenafilin eşzamanlı verilmesi, udenafil plazma konsantrasyonunda istatistiksel açıdan anlamlı bir artışa yol açar. Bundan dolayı, bu ilaçların birlikte verilmeleri tavsiye kontrendikedir (Bkz. Kontrendikasyonlar).
 - Ayrıca ve ek olarak, deksametazon, rifampin ve antikonvulsanlar (karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital) gibi CYP450 3A4 indükleyicileri, udenafil metabolizmasını hızlandırabilir ve udenafil plazma konsantrasyonunu azaltabilirler.
 - Udenafilin (200 mg) alkolle (0.6 g/kg; ortalama maksimum kan alkol seviyeleri %0.088) birlikte eşzamanlı verilmesi, alkolün kan basıncı ve kalp atım hızı üzerindeki etkilerini artırmamıştır. Udenafil farmakokinetiği alkolden etkilenmemiştir. Buna rağmen, doktorlar kalp atım hızının artması, kan basıncının düşmesi, baş dönmesi, miyalji ve ortostatik sendrom gibi olası semptomlar hakkında hastalarını bilgilendirmelidirler, çünkü hem udenafil hem de alkolün hafif vazodilatör özellikleri vardır.
- o Guanilat Siklaz uyarıcılarının hipotansif etkilerini artırabileceğinden Guanilat siklaz uyarıcısı (riociguat) ve ZYDENA®'nın birlikte kullanımı kontrendikedir.
- o Udenafil (30 mg/kg p.o.) sıçanlara nitrogliserin (2,5 mg/kg i.v.) ile birlikte eşzamanlı verildiğinde, udenafil farmakokinetiği etkilenmemiştir. Buna rağmen, nitrogliserinin kan basıncını düşürücü etkisinden dolayı, udenafilin nitrogliserin ile eşzamanlı kullanılması tavsiye kontrendikedir.

- o Sıçanlara amlodipin besilat (5 mg/kg, 3 gün, p.o.) verildiğinde, kan basıncı istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşmüştür. Bundan dolayı, udenafil ile amlodipin besilatın eşzamanlı kullanılması dikkatle değerlendirilmesi gereken bir konudur.
- o ZYDENA® (200 mg) sağlıklı gönüllülere 0.4 mg tamsulosin ile eşzamanlı verildiğinde, ortalama ayakta sistolik kan basıncı 4 mmHg (maksimum) düşmüştür. 28 denekten 4 tanesinde geçici olarak 85 mmHg'nin altında bir ayakta sistolik kan basıncı görülmüş olmasına rağmen, deneklerin hiç birisinde semptomatik hipotansiyon gelişmemiştir. ZYDENA® ve alfa-blokerlerin birlikte güvenli bir şekilde verilip verilemeyecekleri hakkında bir çalışma yapılmamıştır. Buna rağmen, bu iki ilaç sınıfının ikisi de kan basıncını düşürücü etkileri bulunan vazodilatörler olarak etki ettikleri için, hastaların bu konuda uyarılmaları gerekir. Bazı hastalarda, ZYDENA® da dahil PDE5 inhibitörlerinin alfa-blokerlerle birlikte eşzamanlı kullanılmaları semptomatik hipotansiyona yol açabilir; bundan dolayı, birlikte eşzamanlı tedavinin sadece hastalar alfa-blokerlerle veya PDE5 inhibitörüyle tedavide stabil olduklarında yapılması ve bu stabilitenin gözlemlendiği en düşük dozla başlatılması gerekir. PDE5 inhibitörleri ve alfa-blokerlerin birlikte kombinasyon halinde kullanılmasının güvenliliği; hipovolemi ve diğer anti-hipertansiyon ilaçları da dahil çeşitli değişkenlerden etkilenebilir.
- o Sıçanlara bir haftalık omeprazol (30 mg/kg) tedavisinden sonra ZYDENA® (30 mg/kg) verildiğinde, udenafilin C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla yaklaşık %30 ve %37 oranlarında artmıştır.
- o ZYDENA®'nın diğer ilaçlar üzerindeki etkileri: Udenafil, sitokrom P450 izoformları olan 1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4'ün zayıf bir inhibitörüdür (2D6 için $IC_{50} = 67,7 \mu\text{mol/L}$ hariç $IC_{50} > 200 \mu\text{M}$). Tavsiye edilen dozların ardından udenafil'in pik plazma konsantrasyonu yaklaşık $2,2 \mu\text{M}$ düzeyinde olduğunda, ZYDENA®'nın bu izoenzimlere ait substratların klerensini değiştirmesi beklenmez.
- o Sağlıklı gönüllülerde ZYDENA® 200 mg ve dapoksetin 60 mg birlikte uygulamasının farmakokinetik çalışmasında EAA, tek başına uygulamalardaki EAA ile karşılaştırıldı. 2 ilaç birbirini etkilemedi ve ZYDENA® ile dapoksetin C_{maks} konsantrasyonları sırasıyla yaklaşık %13,6 ve %16,3 azaldı. ZYDENA® ile ilgili bu değişiklikler klinik olarak anlamlı değildi.
- o ZYDENA® ile birlikte ve eşzamanlı kullanılmaması gereken ilaçlar arasında herhangi bir formda gliseril trinitrat (enjeksiyonluk, tabletler, spreyler veya yamalar), izosorbid tuzları, sodyum nitroprusid, amil nitrit, nikorandil veya organik nitratlar da sayılabilir.
- o ZYDENA® ve diğer erektil disfonksiyon tedavi ajanları kombinasyonlarının etkililiği ve güvenliliği hakkında araştırmalar yapılmamıştır. Bundan ötürü, bu tip kombinasyonların kullanılması tavsiye edilmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

ZYDENA®, kadınlarda kullanım için endike değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ZYDENA[®], kadınlarda kullanım için endike değildir.

Gebelik dönemi

Zydena'nın gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir. Zydena gebelik döneminde kontrendikedir (bkz kısım 4.3).

Sıçanlar ve tavşanlarda yapılan embriyo fetal geliştirme çalışmasında, sadece yüksek udenafil dozlarında (300 mg/kg/gün ve 240 mg/kg/gün) ceninlerde iskelet varyasyonları ve osifik retardasyonlar gözlemlenmiştir. Sıçanlara oral yoldan verilen udenafilin maternal fonksiyon da dahil pre- ve post-natal gelişim üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla yönelik çalışmada, 300 mg/kg/gün doz seviyesinde ölü doğumlar ya da yavrularda hiposomi gözlemlenmiş ve kaydedilmiştir.

Laktasyon dönemi

ZYDENA[®], kadınların kullanımı için endike değildir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Üreme yeteneği/fertilite üzerine bilgi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Klinik çalışmalarda, baş dönmesi ve görmede bulanıklık gibi advers etkiler rapor edildiği için, ZYDENA[®] alan hastalar araba ve makine kullanırken dikkatli olmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

İlaça bağlı olduğu kabul edilen advers reaksiyonlar aşağıda listelenmiştir:

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

ZYDENA[®]'nin istenmeyen etkileri genellikle geçici ve hafif karakterdedir:

Aşağıdaki advers etkiler, 923 hastanın katıldığı klinik çalışmalarda cinsel aktivite öncesinde isteğe bağlı alınan ZYDENA[®] 100 mg veya 200 mg ile gelişen advers etkilerdir. Genelde, advers etkilerin çoğu geçici ve hafif ile orta şiddette olmuştur. En yaygın gözlemlenen advers etkiler yüz kızarması ve baş ağrısıdır.

Klinik çalışmalarda aşağıda sayılan advers etkiler rapor edilmiştir:

Endokrin hastalıkları

Yaygın olmayan: Susuzluk hissi, anormal lakrimasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, ense sertliği, parestezi

Seyrek: Sersemlik

Vasküler hastalıkları

Seyrek: Tansiyon artışı

Göz hastalıkları

Yaygın: Göz kızarıklığı

Yaygın olmayan: Görme bulanıklığı, gözde ağrı, kromatopsi

Solunum sistemi hastalıkları

Yaygın: Nazal konjesyon

Yaygın olmayan: Dispne, burun kuruluğu

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Dispepsi

Yaygın olmayan: Bulantı dış ağrısı, konstipasyon, midede rahatsızlık hissi

Seyrek : Gastrit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Ürtiker

Yaygın olmayan: Göz kapağı ödemi, yüz ödemi

Seyrek: Eritem, pigmentasyon bozuklukları, döküntü

Kas-İskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Periartrit

Seyrek: Sırt ağrısı, kas zayıflığı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yüzde kızarma

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, karın ağrısı, yorgunluk, sıcak basması, göğüste rahatsızlık hissi

Yapılan ek klinik çalışmalarda, pazarlama öncesinde tespit edilen, fakat teyit edilemeyen ilaçla bağlantılı advers etkiler; başta rahatsızlık hissi, soğuk hissi (üşütme), zayıflık ve güçsüzlük hissi, palpasyon, postural baş dönmesi, letarji, işitme kaybı, gözde rahatsızlık, raş, eritem, kusma, diyare, dispne, egzersiz halinde solunum güçlüğü, öksürük, nazal hemoraji, ereksiyon artışı ve hipotansiyon.

Günde 200 mg'a kadar tek dozlarla yapılan klinik çalışmalarda gözlemlenen advers olaylar, 100 mg doz seviyesinde gözlemlenen advers olaylardan farklıdır ve istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha fazladır.

ZYDENA® dışında PDE5 inhibitörleri üzerinde yapılan pazarlama-sonrası takip çalışmalarında, zaman zaman kalıcı görme kaybı da dahil görme yetisinde azalmanın bir sebebi olan non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAİON) rapor edilmiştir. Bu sonuçlar temelinde, ZYDENA® da dahil fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleri ile non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAİON) arasında zamansal olarak bağlantı bulunabileceği sonucuna varılmıştır. Bu hastaların hepsi değil, fakat çoğunluğunda, NAİON gelişmesi için anatomik veya vasküler risk faktörleri vardır. Bu risk faktörleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, şunları da içerir: düşük çukurluk (cup) – disk oranı (kalabalık disk), 50'nin üzerinde yaş, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi ve sigara

içmek. Bu olayların PDE5 inhibitörlerinin kullanılmasıyla, hastadaki altta yatan vasküler risk faktörleriyle veya anatomik kusurlarla, bu faktörlerin bir kombinasyonu ya da başka faktörlerle doğrudan bağlantılı olup olmadıklarını tespit etmek olanaksızdır.

Pazarlama-sonrası takip çalışmalarında, fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörlerinin kullanılmasıyla zamansal olarak bağlantılı olabilecek nitelikte bir kulakta veya her iki kulakta sağırılık veya ani işitme kaybı etkileri de zaman zaman rapor edilmiştir.

Birkaç vakada işitme duysusu üzerindeki advers etkilerle hastalık durumu ve diğer faktörler arasında bir bağlantının bulunduğu rapor edilmiş olmasına rağmen, vakaların çoğunda bu bağlantıya işaret edebilecek nitelikte medikal izleme verileri teyit edilmemiştir. Bu olayların PDE5 inhibitörlerinin kullanılmasıyla, hastadaki altta yatan sağırılık riski faktörleriyle, bu faktörlerin bir kombinasyonu ya da başka faktörlerle doğrudan bağlantılı olup olmadıklarını tespit etmek olanaksızdır.

Udenafil 100 mg ve 200 mg ile yapılan pazarlama sonrası takip çalışmalarında nedensellik gözetilmeksizin advers reaksiyon insidansı %2,2 idi (78/3,542 hasta) ve Zydena nedensellik ilişkisi olan advers reaksiyon insidansı ise %2,03 idi (72/3,542 hasta). Bildirilen advers reaksiyonlar; yüzde kızarma %1,04 (37/3,542 hasta), baş ağrısı %0,76 (27/3,542 hasta), sersemlik %0,11 (4/3,542 hasta), nazal konjesyon %0,11 (4/3,542 hasta), dispepsi, gözde kızarıklık, herbiri %0,06 (2/3,542 hasta), görme bozuklukları, gastroözofajeal reflü, çarpıntı, herbiri %0,03 (1/3,542 hasta). Bu olaylardan gastroözofajeal reflü beklenmeyen advers reaksiyon idi.

Udenafil 50 mg ve 75 mg ile yapılan pazarlama sonrası takip çalışmalarında nedensellik gözetilmeksizin advers reaksiyon insidansı %5,85 idi (44/752 hasta, 50 vaka). Ciddi advers reaksiyon bildirilmemiş olup, nedensellik gözetilmeksizin beklenmeyen advers reaksiyon insidansı %0,40 idi (3/752 hasta, 4 vaka). Bu vakalar; yüz felci %0,13 (1/752 hasta, 1 vaka), retrograd ejakülasyon %0,13 (1/752 hasta, 1 vaka), ağrılı ejakülasyon %0,13 (1/752 hasta, 1 vaka) ve idrar yolu enfeksiyonu %0,13 (1/752 hasta, 1 vaka) idi. Bu olaylardan nedensellik ilişkisi dışlanmayacak olanlar %0,13 (1/752 hasta, 2 vaka) olup, bu vakalar ağrılı ejakülasyon %0,13 (1/752 hasta, 1 vaka) ve idrar yolu enfeksiyonu %0,13 (1/752 hasta, 1 vaka) idi.

Pazarlama sonrası takip çalışmaları ve spontan raporların toplanarak tekrar değerlendirme periyodunun sonunda Zydena ile ilgili tüm advers reaksiyonlarının incelenmesinin ardından, diğer ürünlere kıyasla Zydena ile daha fazla bildirilmiş yeni tanımlanan advers reaksiyonlar aşağıdadır. Fakat bu durum, aşağıdaki advers reaksiyonlar ile udenafil arasında bir ilişki olduğu anlamına gelmemelidir.

- Solunum sistemi hastalıkları: farenjit
- Endokrin hastalıkları: kreatin fosfokinaz değerlerinde artış
- Hepatobiliyer hastalıklar: Gama glutamil transpeptidaz değerlerinde artış

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Udenafilin 400 mg'a kadar çıkılan tek dozlarıyla sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda, herhangi bir ciddi ve şiddetli advers olay gözlemlenmemiştir. Advers olayların (baş ağrısı, yüz kızarması vb.) sıklığı dozla birlikte artmıştır, fakat bu advers olayların çoğu hafif şiddette olup, herhangi bir tedaviye gerek olmadan kısa sürede kaybolmuşlardır. Doz aşımı halinde, standart destekleyici yaklaşımlar uygulanmalıdır.

Hemodiyalizin ilacın klerensini hızlandırması beklenmemektedir, çünkü udenafil plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve idrar yoluyla atılmaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Eretil Disfonksiyonda Kullanılan İlaçlar

ATC Kodu: G04BE11

Eretil disfonksiyon tedavisinde, oral yoldan kullanılan bir ilaç olan ZYDENA®, korpus kavernozumun siklik guanosin monofosfat (cGMP)-spesifik fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enziminin güçlü, selektif ve geri dönüşümlü bir inhibitörüdür.

Penis ereksiyonunun fizyolojik mekanizması, korpus kavernozumdan nitrik oksit (NO) salınmasından ve bunun da penis içine kan akışına olanak sağlamasından oluşur.

NO (nitrik oksit) salımı, guanilat siklaz enzimini aktive eder ve bu durum takiben siklik guanosin monofosfat (cGMP) düzeyinde artış ile sonuçlanır. Böylece korpus kavernozumdaki düz kasların gevşemesi ve kanın korpus kavernozum içine dolması sağlanmış olur.

Udenafilin izole insan korpus kavernozumunu üzerinde doğrudan gevşetici etkisi yoktur, fakat korpus kavernozumda cGMP'nin parçalanmasından sorumlu olan fosfodiesteraz tip 5'i (PDE5) inhibe ederek nitrik oksitin (NO) etkisini artırır.

Tavsiye edilen dozlarda verilse bile udenafilin, seksüel stimulasyon yokluğunda bir etkisi olmaz.

İn vivo klinik çalışmalar, udenafilin (PDE5) için selektif olduğunu göstermiştir.

Klinik Çalışmalar:

ZYDENA®, eretil disfonksiyonu olan hastalarda %88,5 iyileşme sağlamıştır. 6 aya kadar sürelerle 13 Güney Kore sağlık merkezinde yapılan faz III klinik çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, ZYDENA®, 270 eretil disfonksiyon bozukluğu olan hastada 100 ve 200 mg dozlarda Global Değerlendirme Soru Formu (GQA) skorlarında plaseboya kıyasla sırasıyla %81,5 ve %88,5 iyileşme sağlamıştır.

Güney Kore'de gerçekleştirilen faz I, II ve III klinik çalışmalarının hepsinde ZYDENA®'nın etkililik ve güvenlik verileri tatmin edici düzeydedir.

ZYDENA®, eretil disfonksiyon tedavisi için geliştirilen özgün bir oral tedavi ajanıdır ve Güney Kore'deki klinik çalışma proseslerinin tamamı bitmiştir. En çok görülen advers etkiler

yüz kızarması, nazal konjestiyon, baş ağrısı ve dispepsidir. Bununla birlikte bu advers etkilerin çoğunluğu geçici ve hafif şiddettedir ve tedavinin kesilmesinden sonra kısa süre içinde yok olurlar.

ZYDENA[®], fosfodiesteraz tip 11'i (PDE11) (> 3.000 katı selektivite) inhibe etmez ve miyalji, sırt ağrısı ve testiküler toksisite vb. gibi advers etkiler rapor edilmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Udenafilin plazmada maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı (T_{maks}) 1 saat olarak bulunmuştur.

Udenafil, kullanımı takiben, 8 ila 12 saate kadar devam eden bir optimum etki süresine sahiptir.

Udenafilin etki başlangıcı yemeklerle birlikte alındığında bir miktar gecikmekte ancak ilacın biyoyararlanımında bir değişiklik olmamaktadır.

Dağılım:

Udenafil, kandaki kararlı durum konsantrasyonuna 5. günde ulaşmaktadır.

Biyotransformasyon:

Udenafil karaciğerde metabolize edilir.

Eliminasyon:

Udenafilin plazmadaki terminal yarı-ömrü 10 - 12 saattir. Vücuttan başlıca feçes yolu ile atılır.

Udenafil, tekrarlanan dozlarda vücutta birikmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

12 sağlıklı yaşlı gönüllüye (65 - 80 arası yaş) ve 12 sağlıklı daha genç gönüllüye (19 - 45 arası yaş) udenafil (100 mg) verildiğinde, yaşlı grupta udenafilin (100 mg) EAA ve C_{maks} değerleri daha genç olan gruba kıyasla sırasıyla 0,73 katı ve 0,88 katı daha düşüktü. Bundan dolayı, yaşlı gruba tedavi uygulanması halinde udenafil plazma konsantrasyonunun artma olasılığının düşük olmasından dolayı, ayrı bir doz kontrolü yapmaya gerek yoktur.

Böbrek yetmezliği:

9 sağlıklı erkek gönüllüde, hafif böbrek yetmezliği olan 9 hastada (kreatinin klerens hızı 50-80 ml/dak), orta şiddette böbrek yetmezliği olan 6 hastada (kreatinin klerens hızı 30-50 ml/dak) ve şiddetli böbrek yetmezliği olan 7 hastada (kreatinin klerens hızı <30 ml/dak) yapılan bir klinik çalışmada ZYDENA[®] 100 mg'ın farmakokinetik özellikleri ve güvenliliği karşılaştırılarak değerlendirildi. Sağlıklı gönüllülere göre ZYDENA[®] EAA, hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda 1,3 kat ve orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda 1,6 kat arttı. Diyalize giren böbrek yetmezliğinin terminal evresindeki hastalarda bilgi bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

6 sağlıklı erkek gönüllüde, hafif karaciğer yetmezliği olan 6 hastada (Child Pugh sınıf A), orta şiddette karaciğer yetmezliği olan 6 hastada (Child Pugh sınıf B) yapılan bir klinik çalışmada ZYDENA® 100 mg'ın farmakokinetik özellikleri ve güvenliliği karşılaştırılarak değerlendirildi. Sağlıklı gönüllülere göre ZYDENA® EAA, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda 1,05 kat ve orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda 1,49 kat arttı. Karaciğer yetmezliği olan hastalara ZYDENA® 100 mg üzerindeki doz uygulamasına ait herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Kronik toksisite çalışmaları çerçevesinde, 9 aylık köpek çalışmasında ve 6 aylık sıçan çalışmasında saptanan Hiçbir Advers Etkinin Gözlemlenmediği En Yüksek Düzey sırasıyla 12 mg/kg/gün ve 60 mg/kg/gün'dür.

Tersine mutasyon çalışmasında, in vitro kromozomal aberasyon çalışmasında ve fare mikronükleus testinde, genotoksisite çalışmalarının sonuçları udenafil ve onun ana metaboliti için negatif çıkmıştır.

Farelerde ve ratlarda yapılan 2 yıllık karsinogenisite çalışmalarında herhangi bir karsinogenisite gösterilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz
Mısır nişastası
Koloidal silikon dioksit
Düşük sübstitüe hidroksipropil selüloz
Hidroksipropil selüloz LF
Talk
Magnezyum stearat
Hidroksipropilmetil selüloz 2910
Titanyum dioksit
Sunset Yellow FCF

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVDC / Al folyo blister içinde 2 veya 4 tabletlik ambalajlardadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Dong-A ST Co., Ltd./ Kore lisansı
Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No.4
34467 Maslak / Sarıyer / İSTANBUL
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

232 / 34

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.05.2011
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ