

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DAPOKSEL 30 mg/50 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Dapoksetin hidroklorür	33,580 mg (30 mg dapoksetin'e eşdeğer)
Sildenafil sitrat	70,225 mg (50 mg sildenafil'e eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktoz spraydried 250	30,000 mg
Kroskarmelloz sodyum	8,250 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Mavi renkli, yuvarlak, bombeli film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

DAPOKSEL 18 ile 64 yaş arası erkeklerde, aşağıdaki kriterlerin tümünü sağlayan hastalarda endikedir:

- Yeterli bir seksüel performans için gerekli penil ereksiyonun sağlanamaması veya sürdürülememesi olarak tanımlanan erektil disfonksiyon;
 - İntravajinal ejakülasyon gecikme süresi iki dakikadan az olan
- Minimal cinsel uyarı ile penetrasyon öncesinde, penetrasyon anında ya da penetrasyondan kısa bir süre sonra olan ve hastanın arzuladığı süreden önce gerçekleşen persistan veya rekürren prematür ejakülasyon (PE);
- PE'nin bir sonucu olarak belirgin kişisel sıkıntı (stres) ya da kişiler arası ilişkilerde zorluk;
- Ejakülasyonun kontrolünün zayıf olması.
 - Son 6 aydaki cinsel birleşme girişimlerinin çoğunda prematür ejakülasyon hikayesi

DAPOKSEL'in etkili olabilmesi için seksüel stimülasyon gereklidir.

– DAPOKSEL prematür ejakülasyon tanısı olmayan erkeklerde ejakülasyonu geciktirmek için reçetelenmemelidir.

DAPOKSEL, kadınlarda endike değildir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Erişkin erkekler (18-64 yaş):

Çoğu hasta için önerilen doz 1 DAPOKSEL tablettir ve gerektiğinde cinsel aktiviteden yaklaşık 1 ila 3 saat öncesinde alınır. 1 DAPOKSEL tablet ile etki yetersizse ve yan etkiler kabul edilebilir düzeydeyse, doz maksimum önerilen doz olan 2 DAPOKSEL tablete yükseltilebilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen maksimum uygulama sıklığı günde bir kezdir.

Hekim, hastadaki risk-yarar dengesini ve tedavinin daha sonraki seyrini belirlemek amacıyla tedavinin ilk dört haftasında veya 6 doz sonrasında hasta tarafından bildirilen yararları ve riskleri değerlendirmelidir.

Uygulama şekli:

Oral yoldan kullanım içindir. Tabletler bütün olarak yutulmalıdır. Tabletlerin, tam olarak dolu en az bir bardak suyla alınması önerilir.

DAPOKSEL, yemeklerle birlikte ya da yemek harici alınabilir. Bununla birlikte etkinin başlaması, yemeklerle beraber alındığında aç karnına alınmasına kıyasla gecikebilir (Bkz. Bölüm 5.2.).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ya da orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi=30-80 mL/dak) olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur; ancak dikkatli olunması önerilir. Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi<30 mL/dak) olan hastalarda DAPOKSEL kullanımı önerilmez (Bkz. Bölüm 5.2.).

Karaciğer yetmezliği:

Hepatik bozukluğu olan hastalarda (örneğin sirozda) sildenafil klerensi azaldığından, DAPOKSEL kullanımı önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

DAPOKSEL 18 yaş altı bireylerde kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Bu popülasyondaki veriler kısıtlı olduğundan, DAPOKSEL'in 65 yaş ve üzerindeki hastalardaki güvenilirliği ve etkinliği gösterilmemiştir (Bkz. Bölüm 5.2.).

4.3 Kontrendikasyonlar

- DAPOKSEL dapoksetin hidroklorüre, sildenafil sitrata ya da ilacın bileşimindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.
- DAPOKSEL'in aşağıdaki ciddi kardiyak patolojilerinde kullanımı kontrendikedir:
 - Kalp yetmezliği (NYHA evre II-IV)
 - AV blok ya da hasta sinüs sendromu gibi ileti bozuklukları
 - Ciddi iskemik kalp hastalığı
 - Ciddi kapak hastalığı
 - Senkop hikayesi
 - Hastanın hikayesinde mani ya da ağır depresyon bulunması
- DAPOKSEL'in, monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile birlikte ya da MAO inhibitörü bir ilaçla tedavinin kesilmesinden sonraki 14 gün içinde kullanımı kontrendikedir. Aynı şekilde, DAPOKSEL uygulanmasından sonraki 7 gün içinde bir MAO inhibitörü uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5.).
- DAPOKSEL'in, tioridazin ile birlikte ya da tioridazin ile tedavinin kesilmesinden sonraki 14 gün içinde kullanımı kontrendikedir. Aynı şekilde, DAPOKSEL uygulanmasından sonraki 7 gün içinde tioridazin uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5.).
- DAPOKSEL'in serotonin gerilim inhibitörleri [selektif serotonin gerilim inhibitörleri (SSRI'lar), serotonin-norepinefrin gerilim inhibitörleri (SNRI'lar), trisiklik antidepresanlar (TCA'lar)] veya serotonerjik etkili diğer tıbbi/bitkisel ürünlerle [örn., L-triptofan, triptanlar, tramadol, linezolid, lityum, sarı kantaron (St. John's Wort-Hypericum perforatum)] birlikte kullanımı ya da bu tıbbi/bitkisel ürünlerin kesilmesinden sonraki 14 gün içinde kullanılması kontrendikedir. Aynı şekilde, DAPOKSEL uygulanmasından sonraki 7 gün içinde bu tıbbi/bitkisel ürünler uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5.).
- Nitrik oksit / siklik GMP yolu üzerine bilinen etkisi ile uyumlu olarak (Bkz. Bölüm 5), sildenafilin nitratların hipotansif etkilerini potansiyelize ettiği gösterilmiştir ve bu nedenle nitrik oksit açığa çıkaran bileşikler (amil nitrat, butil nitrat gibi) veya nitratların herhangi bir

formu ile beraber (nitrogliserin, isosorbid mononitrat, isosorbid nitrat, pentaeritritol tetranitrat, eritritol tetranitrat, isosorbid dinitrat/fenobarbital gibi) verilmesi kontrendikedir.

- 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.

Sildenafil'in 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 inme veya miyokard enfarktüsü olanlar,
- Retinitis pigmentosa gibi herediter dejeneratif retinal bozukluğu olanlar (bu hastaların az bir kısmında genetik retinal fosfodiesteraz bozukluğu vardır).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Dapoksetin

İntihar/intihar düşünceleri:

Majör depresif bozukluğu ve diğer psikiyatrik bozuklukları olan çocuk ve adolesanlarda yapılan kısa süreli çalışmalarda SSRI'lar dahil antidepresanların plaseboyla karşılaştırıldığında, intiharla ilgili düşünce ve intihar riskini arttırdığı bildirilmiştir. Yirmi dört yaşından büyüklerde gerçekleştirilen kısa süreli çalışmalarda ise, antidepresanlar plaseboyla karşılaştırıldığında intiharla ilgili düşünce ve intihar riskinde bir artışa neden olmamıştır. Prematür ejakülasyonun tedavisi için dapoksetin kullanılan klinik çalışmalarda, tedaviye bağlı bir intihar girişimine işaret eden kesin bir belirti görülmemiştir.

Genel:

Dapoksetin yalnızca prematür ejakülasyonu olan erkeklerde endikedir. Prematür ejakülasyonu olmayan erkeklerde güvenliliği gösterilmemiş olup, bu bireylerde ejakülasyonu geciktirici etkileri hakkında bir veri bulunmamaktadır. Prematür ejakülasyon tanısı konmamış hastalara reçete edilmemelidir.

Hastalara, birlikte kullanım halinde etkileri bilinmediği ve ciddi advers olaylara yol açabileceğinden dolayı DAPOKSEL'i, keyif verici (uyuşturucu/uyarıcı) ilaçlarla birlikte kullanmamaları öğütlenmelidir.

Senkop:

Dapoksetin'in klinik geliştirme programlarında, çalışmalara katılan popülasyona bağlı olarak değişen sıklıkta bilinç kaybı ile karakterize senkop bildirilmiştir; senkop sıklığı Faz 3 plasebo kontrollü klinik çalışmalarda %0.06 (30 mg) ile %0.23 (60 mg) arasında değişirken, prematür ejakülasyonu olmayan sağlıklı gönüllülerde yapılan Faz 1 çalışmalarda %0.64 olarak bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda gözlenen bilinç kaybı ile karakterize senkop vakaları, etiyolojik olarak vazovagal olarak değerlendirilmiş ve vakaların büyük çoğunluğu dozun uygulanmasından sonraki ilk 3 saatte, ilk dozdan sonra ya da klinikte çalışmayla ilişkili işlemler sırasında (kan alınması, ortostatik manevra uygulanması ve kan basıncının ölçümü gibi) oluşmuştur. Genel olarak dozun alınmasını izleyen ilk 3 saatte ve sıklıkla senkoptan önce bulantı, baş dönmesi, sersemlik hissi, çarpıntı, asteni, konfüzyon ve terleme gibi olası prodromal semptomlar görülmüştür. Hastalar, DAPOKSEL tedavisinin herhangi bir aşamasında prodromal semptomlarla birlikte veya prodromal semptomlar görülmeksizin senkop atağı geçirebilecekleri konusunda uyarılmalıdır.

İlacı reçeteleyen hekimler, hastalarında bilinç kaybına bağlı düşmeler nedeniyle gelişebilecek ciddi hasar olasılığını azaltmak amacıyla, hastalarına tedavi sırasında uygun hidrasyon sağlanmasının önemi ve prodromal bulgu ve semptomları nasıl tanıyabilecekleri konusunda danışmanlık vermelidir. Hasta olası prodromal semptomları tecrübe ederse, hemen yere yatırılarak başının vücudunun diğer bölgelerinden aşağıda kalması sağlanmalı ya da başını dizlerinin arasında tutacak şekilde oturtularak, semptomlar düzeline kadar bu durumda bekletilmelidir. İlacı kullananlar senkop ya da diğer merkezi sinir sistemi etkilerinin görülmesi durumunda, araç kullanma veya tehlikeli makine kullanma gibi hasarla sonuçlanabilecek durumlardan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.7.).

Faz 3 çalışmalara kardiyovasküler hastalığı olanlar dahil edilmemiştir. Senkoptan kaynaklanan kardiyovasküler advers sonuçların riski (kardiyak senkop ve diğer nedenlere bağlı senkop), altta yatan yapısal kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda (örn., kalbin çıkışında dokümente edilmiş bir obstrüksiyon, kalp kapak hastalığı, karotis stenozu ve koroner arter hastalığı) artmıştır. Bu artmış riskin altta yatan kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda vazovagal senkopa neden olup olmayacağını belirlemek için mevcut veriler yetersizdir.

Ortostatik hipotansiyon:

Klinik çalışmalarda ortostatik hipotansiyon raporlanmıştır. İlacı reeteleyen doktor hastalarında, ayağa kalktıktan hemen sonra sersemlik hissi gibi olası prodromal semptomları tecrübe ederlerse, hemen yere uzanarak başlarını vücudunun diğer bölgelerinden aşağıda tutmalarını ya da başlarını dizlerinin arasında tutacak şekilde oturarak, semptomlar düzelene kadar bu durumda beklemelerini öğütlemelidir. Hekim hastasını, uzun süre yatar ya da oturur pozisyonda kaldıysa, aniden ayağa kalkmaması konusunda da bilgilendirmelidir. Buna ek olarak DAPOKSEL ortostatik toleransta olası bir azalmaya yol açacağından, vazodilatasyona neden olan ilaçları (alfa adrenerjik reseptör antagonistleri, nitratlar) kullanan hastalarda dikkatle reçete edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5.).

Mani:

DAPOKSEL, mani/hipomani ya da bipolar bozukluk hikayesi olan hastalarda kullanılmamalı ve bu bozukluklara ait semptomların geliştiği hastalarda kullanılıyorsa kesilmelidir.

Konvülziyon:

SSRI'ların konvülziyon eşiğini düşürme potansiyeli nedeniyle, DAPOKSEL kullanımı sırasında konvülziyon görülen herhangi bir hastada ilacın kullanımı kesilmeli ve unstable epilepsisi olan hastalarda DAPOKSEL kullanımından kaçınılmalıdır. Epilepsisi kontrol altındaki hastalar yakından izlenmelidir.

Komorbid depresyon ve psikiyatrik bozukluklar:

DAPOKSEL şizofreni gibi psikiyatrik bir hastalığı olan ya da komorbid depresyonu olan erkeklerde, depresyon ile ilişkili semptomlarda kötüleşme halinde, bu durumun altta yatan psikiyatrik hastalığın mı, uygulanan ilaç tedavisinin mi bir sonucu olduğu ayırt edilemeyeceği için kullanılmamalıdır. Hekimler hastalarını, herhangi bir zaman gelişebilecek ve kendilerini sıkıntıya sokan düşünce ya da hislerini bildirmeleri konusunda teşvik etmelidir.

Hemoraji:

SSRI'ların kullanımı ile kanama anormallikleri bildirilmiştir. Kanama ya da pıhtılaşma bozukluğu hikayesi olan hastalarda ve özellikle trombosit fonksiyonlarını etkileyen ilaçlarla (örn., atipik antipsikotikler ve fenotiyazinler, asetil salisilik asit, nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar [NSAİ ilaçlar], anti-trombosit ajanlar) veya antikoagülanlar ile (örn. varfarin) DAPOKSEL'in birlikte kullanımında dikkatli olunması tavsiye edilir (Bkz. Bölüm 4.5.).

Yoksunluk etkileri:

Kronik depresyonun tedavisi için uzun süreli SSRI kullanımının ani olarak kesilmesinin şu semptomlara neden olduğu bildirilmiştir: disforik mizaç, irritabilite, ajitasyon, baş dönmesi, duyuusal bozukluklar (örn., elektrik çarpması hissi tarzında pareteziler), anksiyete, konfüzyon, baş ağrısı, letarji, emosyonel labilite, insomnia ve hipomani.

Buna rağmen prematür ejakülasyonu olanlarda 62 gün süreyle 60 mg dapoksetinin günlük ya da gerektiğinde kullanımı şeklinde tasarlanmış bir çift kör klinik çalışmada, günlük doz uygulanan gruptan plasebo uygulanan gruba geçen hastalarda geri çekilme sendromu ya hiç görülmemiş ya da hafif-orta dereceli uykusuzluk ve baş dönmesi gibi hafif çekilme belirtileri bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1.). Yirmi dört hafta boyunca gerektiğe günlük 30 ve 60 mg'lık dozların kullanıldığı tedavi döneminden sonra çekilme belirtilerinin değerlendirildiği 1 haftalık dönemin olduğu ikinci bir çift kör klinik çalışmada da paralel sonuçlar elde edilmiştir.

Etanol:

Hastalar DAPOKSEL ile birlikte alkol kullandıklarında, alkolle ilişkili etkilerde olası bir artış konusunda uyarılmalıdır. DAPOKSEL kullanırken, alkol alımının günde 2 içecekten fazla olmaması önerilir (Bkz. Bölüm 4.5. ve 4.7.).

Sildenafil

Farmakolojik tedaviye başlamadan önce erektil disfonksiyonu teşhis etmek ve 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.).

Miyokard enfarktüsü, ani kardiyak ölüm, ventriküler aritmi, serebrovasküler hemoraji ve geçici iskemik atak da dahil olmak üzere ciddi kardiyovasküler olayların, erektil disfonksiyon için sildenafil kullanımı ile geçici olarak ilişkilendirildiği 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.). 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 kardiyomiyopati) 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. Bölüm 4.5.). 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. Bölüm 4.2.). Hekimler ayrıca, postüral hipotansif semptomlar söz konusu olduğunda ne yapılması gerektiği konusunda hastalarına tavsiyede bulunmalıdırlar.

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

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

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

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

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

İnsan trombosit hücreleri ile yapılan in vitro çalışmalar, sildenafilin sodyum nitroprusiatın antiagregan etkisini arttırdığını göstermektedir. Kanama bozukluğu veya aktif peptik ülseri olan hastalarda sildenafil kullanımına ilişkin emniyet bilgisi mevcut değildir. Bu sebeple bu tür hastalarda sildenafil kullanılmadan önce yarar/zarar değerlendirmesi dikkatle yapılmalıdır. Özellikle yaşlı, kan viskozitesi artmış hastalarda retinal ven oklüzyonu riski artmaktadır.

Sildenafil'in 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.

Laktoz uyarısı

Bu tıbbi ürün laktoz ihtiva eder. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum uyarısı

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Dapoksetin

Monoamin oksidaz inhibitörleriyle etkileşim potansiyeli:

SSRI ilaçları, monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile birlikte kullanan hastalarda aralarında hipertermi, rijidite, myoklonus, vital bulgulara olası hızlı oynamalar ile seyreden otonom instabilite ile deliryum ve komaya ilerleyebilen ileri ajitasyonu da içeren mental durum değişikliklerinin de bulunduğu ciddi, bazen fatal olabilen reaksiyonlar rapor edilmiştir. Bu reaksiyonların, SSRI bir ilacı bıraktıktan kısa bir süre sonra MAO inhibitörleri kullanmaya başlayan hastalarda da görülebildiği bildirilmiştir. Bazı vakalar nöroleptik malign sendroma benzeyen özelliklerle kendisini göstermiştir. SSRI ilaçlarla MAO inhibitörlerinin bir arada

kullanımını inceleyen hayvan verileri, bu ilaçların kan basıncının yükseltilmesi ve davranışsal eksitasyonunun uyarılması açısından sinerjik etkili olabileceğini öngörmektedir.

Bu nedenle DAPOKSEL, MAO inhibitörleriyle birlikte ya da bir MAO inhibitörü ilacın bırakılmasından sonraki 14 gün içinde kullanılmamalıdır. Aynı şekilde, DAPOKSEL uygulanmasından sonraki 7 gün içinde bir MAO inhibitörü uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3.).

Tioridazin ile etkileşim potansiyeli:

Tioridazin monoterapisi, ciddi ventriküler aritmilerle ilişkili QTc intervalinde uzamaya neden olur. Dapoksetin gibi CYP2D6 izoenzimini inhibe eden tıbbi ürünler, tioridazinin metabolizmasını inhibe ederek tioridazinin plazma düzeylerinin yükselmesine neden oluyormuş gibi durmaktadır. Bu nedenle, QTc intervalinde uzama etkisini arttırmaları beklenir. DAPOKSEL, tioridazin ile birlikte ya da tioridazinin bırakılmasından sonraki 14 gün içinde kullanılmamalıdır. Aynı şekilde, DAPOKSEL uygulanmasından sonraki 7 gün içinde tioridazin uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3.).

Merkezi sinir sistemi üzerinde etkili tıbbi ürünler:

Dapoksetin'in, prematür ejakülasyonu olan hastalarda merkezi sinir sistemi üzerinde etkili tıbbi ürünlerle birlikte kullanımı sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, DAPOKSEL'in bu tür bir tıbbi ürünle kullanımı gerektiğinde dikkatli olunması önerilir.

Serotonerjik etkili tıbbi /bitkisel ürünler:

Diğer SSRI ilaçlar gibi dapoksetin de, serotonerjik etkileri olan tıbbi/bitkisel ürünlerle [MAO inhibitörleri, L-triptofan, triptanlar, tramadol, linezolid, SSRI ilaçlar, SNRI ilaçlar, lityum ve sarı kantaron (St. John's Wort, Hypericum perforatum)] ile birlikte kullanıldığında serotoninle ilişkili etkilere neden olabilir.

DAPOKSEL diğer SSRI ilaçlar, MAO inhibitörleri ya da diğer serotonerjik etkileri olan tıbbi/bitkisel ürünlerle birlikte veya bu tıbbi/bitkisel ürünlerin kesilmesinden sonraki 14 gün içinde kullanılmamalıdır. Aynı şekilde DAPOKSEL uygulanmasından sonraki 7 gün içinde bu tıbbi/bitkisel ürünler uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3.).

Birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin dapoksetin hidroklorüre etkileri

İnsan karaciğer, böbrek ve barsak mikrozomlarında yapılan *in vitro* çalışmalar, dapoksetinin primer olarak CYP2D6, CYP3A4 ve flavin mono-oksijenaz 1 (FMO1) enzimleri tarafından

metabolize edildiğini göstermektedir. Bu nedenle, bu enzimlerin inhibitörleri dapoksetinin klerensini azaltabilir.

Güçlü CYP2D6 inhibitörleri:

Fluoksetinin (7 gün süreyle 60 mg/gün) kullanımı, dapoksetinin (tek doz 60 mg) C_{maks} değerini %50 ve EAA_{inf} değerini %88 arttırmıştır. Bu nedenle DAPOKSEL'in güçlü CYP2D6 inhibitörleri ile birlikte uygulanması, dapoksetinin kan konsantrasyonunu yükseltebilir. Bu durumun klinik açıdan anlamlı etkileşimlere neden olması beklenmez.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri:

Ketokonazol (7 gün süreyle günde iki defa 200 mg) kullanımı, dapoksetinin (tek doz 60 mg) C_{maks} değerini %35 ve EAA_{inf} değerini %99 arttırmıştır. Bu nedenle DAPOKSEL'in güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte uygulanması, dapoksetinin kan konsantrasyonunu yükseltebilir. Bu durumun klinik açıdan anlamlı etkileşimlere neden olması beklenmez.

PDE5 inhibitörleri:

Dapoksetin'in (60 mg) farmakokinetiği, tadalafil (20 mg) ve sildenafil (100 mg) ile kombine kullanıldığı tek doz çapraz bir çalışmada değerlendirilmiştir. Tadalafil, dapoksetinin farmakokinetiğini etkilememiştir. Sildenafil ise dapoksetinin farmakokinetiğinde, klinik açıdan anlamlı etkileşimlere neden olması beklenmeyecek ölçüde hafif değişikliklere yol açmıştır (EAA_{inf} değerlerinde %22 ve C_{maks} değerlerinde %4 artış) (Bkz. Bölüm 4.4.).

Dapoksetin hidroklorürün birlikte uygulanan tıbbi ürünlere olan etkileri

Tamsulosin:

Günlük dozlarda tamsulosin alanlarda, tek ya da multipl dozlarda 30 mg veya 60 mg dapoksetin alınması, tamsulosinin farmakokinetiğinde değişikliğe neden olmaz. Dapoksetin'in tamsulosin alan hastaların tedavisine eklenmesi, ortostatik profilde bir değişikliğe yol açmamış ve tamsulosinin tek başına kullanılmasıyla, 30 ya da 60 mg dozunda dapoksetin ile kombine kullanımı arasında ortostatik etkiler açısından bir fark görülmemiştir; ancak ortostatik toleransta olası bir azalma nedeniyle, alfa adrenerjik reseptör antagonisti almakta olan hastalara DAPOKSEL dikkatli reçetelenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4.).

CYP2D6 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler:

Dapoksetin'in multipl dozları (6 gün süreyle 60 mg/gün) sonrasında tek doz 50 mg desipramin kullanımı, desipramin monoterapisine göre, desipraminin ortalama C_{maks} değerini %11 ve EAA_{inf} değerini %19 oranında arttırmıştır. Dapoksetin, CYP2D6 tarafından

metabolize edilen ilaçların plazma konsantrasyonlarında benzer bir artışa yol açabilir. Bu durumun klinikle ilişkisi düşük olasılıktadır.

CYP3A4 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler:

Dapoksetin'in multipl dozları (6 gün süreyle 60 mg/gün), midazolamın (tek doz 8 mg) EAA_{inf} değerini yaklaşık %20 oranında (-%60 ile +%18 arasında) azaltmıştır. Bu durumun klinikle ilişkisi düşük olasılıktadır.

CYP2C19 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler:

Dapoksetin'in multipl dozları (6 gün süreyle 60 mg/gün) sonrasında tek dozda 40 mg omeprazol kullanımı, omeprazolün farmakokinetiğini etkilememiştir. Dapoksetin'in diğer CYP2C19 substratlarının farmakokinetiğini etkilemesi olası değildir.

CYP2C9 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler:

Dapoksetin'in multipl dozları (6 gün süreyle 60 mg/gün) sonrasında tek doz 5 mg gliburid kullanımı, gliburidin farmakokinetiğini ya da farmakodinamisini etkilememiştir. Dapoksetin'in, diğer CYP2C9 substratlarının farmakokinetiğini etkilemesi olası değildir.

PDE5 inhibitörleri:

Tek doz çapraz bir çalışmada dapoksetin (60 mg), tadalafil (20 mg) ya da sildenafilin (100 mg) farmakokinetiğini etkilememiştir.

Varfarin:

Varfarinin kronik kullanımı ile dapoksetinin birlikte kullanımını değerlendiren veri bulunmamaktadır; bu nedenle kronik varfarin kullanan hastalarda DAPOKSEL kullanımında dikkat edilmesi gerekir (Bkz. Bölüm 4.4.). Yapılan bir farmakokinetik çalışmada dapoksetin (6 gün süreyle 60 mg/gün), tek dozda 25 mg kullanılan varfarinin farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini (PT veya INR) etkilememiştir.

Etanol:

Tek doz olarak 0.5 g/kg (yaklaşık iki içecek) etanol kullanımı, dapoksetinin (tek doz 60 mg) farmakokinetiğini etkilememiştir; ancak etanolla birlikte alınan dapoksetin, somnolansı arttırmış ve hastaların kendilerinin değerlendirdiği uyanıklık durumunu önemli derecelerde azaltmıştır. Dapoksetin etanolla birlikte uygulandığında, kognitif bozukluğu değerlendiren farmakodinamik ölçümlerde de (Parmak Uyanıklık Hızı, Sayı Sembol Yer Değiştirme Testi) aditif bir etki görülmüştür. Dapoksetin kullanımı, etanolün farmakokinetiğini etkilememiştir. Alkol ile dapoksetin bir arada alındıklarında baş dönmesi, sersemlik hali, reflekslerde

yavaşlama ya da karar vermeyle ilgili değişiklikler gibi advers etkilerin görülme olasılığı ya da şiddetleri artar. Hastalar DAPOKSEL ile birlikte alkol kullandıklarında, alkolle ilişkili etkilerde olası bir artış konusunda uyarılmalıdır.

Sildenafil

Diğer ilaçların Sildenafil üzerine etkisi

İn vitro çalışmalar:

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

İn vivo çalışmalar:

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

Kuvvetli bir P450 inhibitörü olan HIV proteaz inhibitörü ritonavirin, kararlı durum seviyelerinde (500 mg bid), tek doz sildenafil (100 mg) ile birlikte uygulanmasıyla, sildenafil 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. Sildenafil'in ritonavir farmakokinetiği üzerine etkisi yoktur (Bkz. Bölüm 4.2.).

Bir CYP3A4 inhibitörü olan, HIV proteaz inhibitörü sakonavirin, kararlı durumda (1200 mg tid), 100 mg tek doz sildenafil ile birlikte uygulanması, sildenafil C_{maks} 'ında %140 ve sildenafil EAA'sında %210'luk bir artışa yol açmıştır. Sildenafil'in sakonavir farmakokinetiği üzerine etkisi yoktur (Bkz. Bölüm 4.2.). Ketokonazol ve itrakonazol gibi daha güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin etkilerinin daha büyük olması beklenir.

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

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

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

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

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

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

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

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

Sildenafil'in diğere ilaçlar üzerine etkisi:

In vitro çalışmalar:

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, sildenafilin bu izoenzimlere ait substratların klerensini değıştirmesi beklenmez.

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

In vivo çalışmalar:

Nitrat bileşeninden dolayı bir potasyum kanal aktivatörü ve nitrat hibriti olan nikorandilin, sildenafil ile ciddi etkileşim potansiyeli bulunmaktadır. Nitrik oksid/sGMP yolu üzerine bilinen etkisi ile uyumlu olarak (Bkz. Bölüm 5.1.), sildenafilin nitratların hipotansif etkisini potansiyalize ettiğı gösterilmiştir. Bu sebeple sildenafilin, nitratların herhangi bir formu veya nitrik oksid açığa çıkaran bileşikler ile beraber kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3.). Üç spesifik ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, doksazosin tedavisi ile stabilize edilmiş benign prostat hiperplazisi (BPH) olan hastalara eşzamanlı olarak alfa-bloker doksazosin (4 mg ve 8 mg) ile sildenafil (25 mg, 50 mg ya da 100 mg) uygulanmıştır. Bu çalışma popülasyonlarında, yatarak ölçülen kan basıncında sırasıyla ortalama 7/7 mmHg, 9/5 mmHg ve 8/4 mmHg ek azalma ve ayakta ölçülen kan basıncında ortalama 6/6 mmHg, 11/4 mmHg ve 4/5 mmHg ek azalma gözlemlenmiştir. Doksazosin tedavisi ile stabilize edilen hastalara eşzamanlı olarak sildenafil ve doksazosin uygulandığında, nadir de olsa, semptomatik postüral hipotansiyon yaşayan hastalara ilişkin bazı bildirimler olmuştur. Bu bildirimler arasında baş dönmesi ve sersemlik yer almakta, ancak senkop bulunmamaktadır. Alfa-bloker tedavisi uygulanmakta olan hastalara aynı zamanda sildenafil uygulanması, duyarlı bazı bireylerde semptomatik hipotansiyona yol açabilmektedir (Bkz. Bölüm 4.2. ve 4.4.).

Aşağıda belirtilen antihipertansif tedavi sınıfları; diüretikler, beta-blokerler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri, antihipertansif medikal ürünler (vazodilatör ve santral etkili), adrenerjik nöron blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-adrenoreseptör blokerler, plasebo uygulanmasına kıyasla sildenafil alan hastalardaki yan etki profilinde hiçbir değışiklik 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 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'in emniyetine ait verilerin analizinde, sildenafil ile beraber antihipertansif ilaç kullanan ve kullanmayan hastalarda yan etki profilinde hiçbir farklılık görülmemiştir.

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

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

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

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

Kararlı durum konsantrasyonlarında (80 mg t.i.d.) sildenafil, bosentanın (125 mg t.i.d.) EAA'sını %50, Cmaks değerini %42 arttırmıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

DAPOKSEL, kadınlarda kullanım için endike değildir.

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Dapoksetin ve sildenafilin hamile kadınlar üzerinde çalışılmış yeterli ve tamamen kontrollü çalışması bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz Bölüm 5.3.).

Gebelik dönemi

Dapoksetin'in kullanıldığı klinik çalışmalarda hastaların eşlerinde gözlenen kısıtlı sayıdaki gebeliklerden elde edilen veriler, dapoksetin kullanımının gebelik ya da fetüs/yeni doğan bebeğin sağlığı üzerinde herhangi bir advers etkisine işaret etmemektedir.

Sildenafil'in kullanıldığı sıçan ve tavşan üreme çalışmalarında, oral uygulamayı takiben, ilişkili hiçbir yan etki görülmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Sildenafil'in gebelik dönemindeki kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Laktasyon dönemi

Dapoksetin ve sildenafilin insan sütüyle salgılanıp salgılanmadıkları bilinmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Dapoksetin ile hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme yeteneği, fertilite ya da üreme organları üzerinde bir etki görülmemiş ve embriyotoksisite ya da fetotoksisiteye işaret eden herhangi bir advers işarete rastlanmamıştır.

Günde 60 mg/kg sildenafilin (insanlarda, erkek cinsiyette gözlenen EAA değerinin 25 katını oluşturan bir dozda) dişi sıçanlara 36, erkek sıçanlara 102 güne kadar uygulanması ile 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

Klinik çalışmalarda dapoksetin kullananlarda da sersemlik hali, dikkatte bozulma, senkop, görmede bulanıklık ve somnolans; sildenafil kullananlarda baş dönmesi ve görme bozukluğu bildirilmiştir. Bu nedenle hastalar senkop ya da diğer merkezi sinir sistemiyle ilgili etkiler oluştuğunda, aralarında araç ve tehlikeli makinelerin kullanımının da bulunduğu hasar oluşturabilecek durumlardan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır.

Alkolün DAPOKSEL ile birlikte alınması durumunda etkileri artabildiğinden, hastalar alkolle birlikte DAPOKSEL kullanıyorsa, araç ve makine kullanım yeteneklerinin azalabileceği konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Dapoksetin

Klinik çalışma verileri:

Dapoksetin'in güvenilirliği çift kör, plasebo kontrollü beş çalışmada, prematür ejakülasyonu olan 4224 hastada araştırılmıştır. Çalışmalara katılan 4224 deneğin 1616'sına 30 mg dozunda dapoksetin gerektilçe ve 2608'ine 60 mg dozunda dapoksetin gerektilçe veya günde tek doz olarak uygulanmıştır.

Klinik çalışmalarda bilinç kaybı ile karakterize senkop bildirilmiş ve ilaçla ilgili olarak değerlendirilmiştir. Bu vakaların büyük çoğunluğu dozun uygulanmasından sonraki ilk 3 saatte, ilk dozdan sonra ya da klinikte çalışmayla ilişkili işlemler sırasında (kan alınması, ortostatik manevra uygulanması ve kan basıncının ölçümü gibi) oluşmuştur. Senkop öncesi sıklıkla prodromal semptomlar görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.4.).

Klinik çalışmalarda ortostatik hipotansiyon bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4.).

Klinik çalışmalar sırasında en sık rapor edilen advers ilaç reaksiyonları (\geq %5) baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, diyare, insomnia ve halsizliktir. İlacın kesilmesine neden olan advers olaylardan en sık görülenleri bulantı (dapoksetin ile tedavi alanların %2.2'sinde) ve baş dönmesidir (dapoksetin ile tedavi alanların %1.2'sinde).

Sildenafil

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

Pazarlama sonrası çalışmalarda gözlenen advers reaksiyonlar, 9 yıldan uzun bir sürede elde edilmiştir. Tüm advers reaksiyonların ruhsat sahibine bildirilmemesi ve güvenilirlik veritabanına eklenmemesinden dolayı, bu reaksiyonların sıklıkları güvenilir bir şekilde belirlenememektedir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: 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).

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

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Seyrek: Hipersensitivite reaksiyonları

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: İnsomnia (uykunun ortasındaki ve başlangıcındaki insomnia da dahil), anksiyete, sinirlilik (ajitasyon ve huzursuzluk da dahil), libido azalması (libido kaybı da dahil), depresyon (depresif mizaç da dahil), apati (umursamazlık hali de dahil), anormal rüya (kabus da dahil)

Yaygın olmayan: Öforik mizaç, mizaç değişikliği, konfüzyonel durum, uyku bozukluğu, diş gıcırdatma, dezoryantasyon, hipervijilans, anormal düşünce

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi (postural ve egzersize bağlı baş dönmesi de dahil), baş ağrısı

Yaygın: Uykuya meyil (hipersomnia ve ani uyku bastırması da dahil), tremor, dikkat bozukluğu, parestezi, sersemlik

Yaygın olmayan: Bilinç baskılanması (sedasyon da dahil), tat bozukluğu, letarji, senkop (vazovagal senkop da dahil), akatizi, hipoestezi, somnolans

Seyrek: Serebrovasküler olay

Bilinmiyor: Geçici iskemik atak, nöbet, tekrarlayan nöbet

Göz hastalıkları

Yaygın: Görmede bulanıklık (görsel rahatsızlıklar da dahil), görmede bozukluk, görmede renklerin bozulması

Yaygın olmayan: Midriyazis, konjunktiva hastalıkları, göz hastalıkları, lakrimasyon hastalıkları, diğer göz hastalıkları

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Çınlama

Yaygın olmayan: Vertigo

Seyrek: Sağırlık*

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi (kalp hızında artış da dahil), sinüs bradikardisi, sinüs arresti, palpıtasyon

Seyrek: Miyokard infarktüsü, atriyal fibrilasyon

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

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Kan basıncı artışı (diyastolik kan basıncında artış ve ortostatik kan basıncında artış da dahil), yüzde kızarma

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Sinüs konjesyonu, nazal konjesyon, esneme

Seyrek: Epistaksis

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Diyare (acil defekasyon ihtiyacı da dahil), karın ağrısı (üst karında ağrı, midede rahatsızlık hissi, karında rahatsızlık hissi ve epigastrik rahatsızlık hissi de dahil), ağız kuruluğu, kusma, dispepsi, flatulans, kabızlık, karında distansiyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Hiperhidrozis

Yaygın olmayan: Kaşıntı, soğuk terleme, döküntü

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın olmayan: Miyalji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Hematüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Eretil disfonksiyon

Yaygın olmayan: Ejakülasyonun gerçekleşmemesi, erkek orgazm bozukluğu (psikiyatrik hastalıklar bölümünden üreme sistemi ve meme hastalıklarına alınan anorgazmi de dahil), erkek genital organ parestезisi, hematospermi, penil hemoraji

Bilinmiyor: Priapizm, ereksiyon süresinde uzama

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Halsizlik, irritabilite

Yaygın olmayan: Asteni, anormal hissetme, sıcak hissetme, gergin hissetme, içkili hissetme, 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.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.

(www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Dapoksetin'in kullanıldığı klinik çalışmalarda doz aşımı vakası bildirilmemiştir. Dapoksetin ile gerçekleştirilen bir klinik farmakoloji çalışmasında, 240 mg'a kadar olan günlük dozlarda (3 saat arayla verilen iki 120 mg'lık doz) beklenmeyen bir advers olaya rastlanmamıştır. Genel olarak, SSRI ilaçlarla olan doz aşımı belirtileri somnolans, bulantı-kusma gibi gastrointestinal bozukluklar, taşikardi, tremor, ajitasyon ve baş dönmesi gibi serotonin tarafından oluşturulan advers reaksiyonlardan ibarettir.

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

Dapoksetin ve sildenafilin doz aşımı durumunda, gerektiği ölçüde standart destekleyici önlemler alınmalı ve uygulanmalıdır. Bu iki etken maddenin proteince yüksek oranda bağlanma özelliği nedeniyle, doz aşımı durumunda zorlu diürez, diyaliz, hemoperfüzyon ve kan değişimi gibi yöntemlerin faydalı olması olası değildir. Dapoksetin'in bilinen spesifik bir antidotu bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Ürolojikler

ATC kodu: G04B

Dapoksetin

Etki mekanizması:

Dapoksetin'in prematür ejakülasyondaki etkisinin, nöronlardaki serotonin geri alımının inhibisyonu ardından nörotransmitterin presinaptik ve postsinaptik reseptörlerde etkisinin potensiyalize olması yoluyla olduğuna inanılmaktadır.

İnsanlarda ejakülasyon esas olarak sempatik sinir sistemince yönetilmektedir. Ejakülasyon yolağı, başlangıç olarak beyindeki bir dizi nükleusun (medial preoptik ve paraventriküler nükleuslar) etkisi altındaki beyin sapı tarafından yönetilen ve bir spinal refleks merkezinden orijin alır. Sıçanlarda dapoksetin ejakülatuar dışarı fırlatma refleksini, bu etki için gerekli beyin yapısı olan supraspinal seviyedeki lateral paragigantoselüler nükleus (LPGi) üzerinde etki ederek inhibe eder. Seminal vezikülleri, vas deferensi, prostatı, bulboüretal kasları ve mesane boynunu innerve eden postgangliyonik sempatik lifler, bu yapıların koordineli bir şekilde kasılmasını sağlayarak ejakülasyonun oluşmasını sağlar. Dapoksetin sıçanlarda bu ejakülatuar refleksi modüle ederek, pudental motor nöron refleks deşarj (PMRD) latensinde uzama ve PMRD süresinde bir azalmaya neden olur.

Klinik çalışmalar:

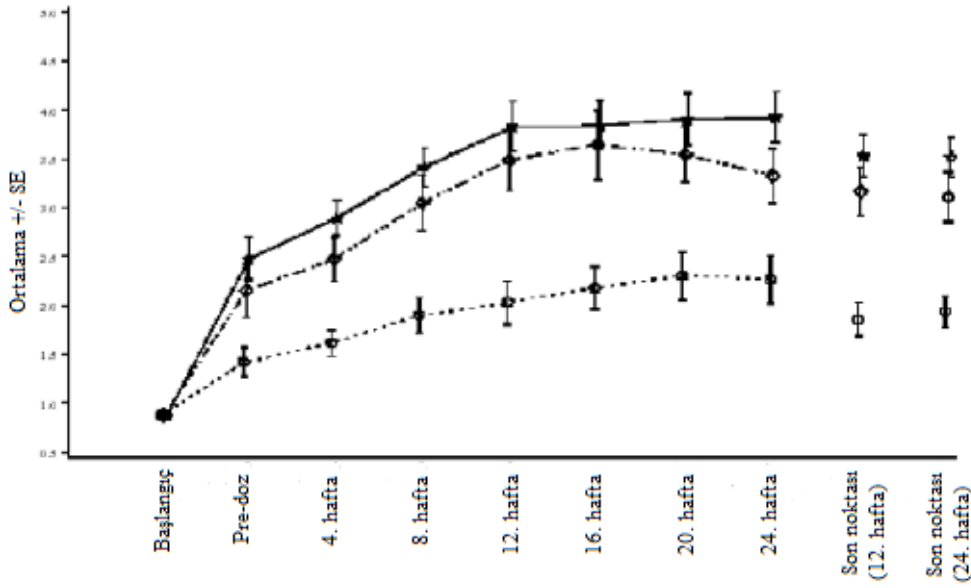
Dapoksetin'in prematür ejakülasyonun tedavisindeki etkinliği, toplam 6081 deneğin randomize edildiği çift kör, plasebo kontrollü beş klinik çalışmayla gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilenler 18 yaş ve üzerindedir; çalışmaya alınmadan önceki 6 aylık dönemdeki cinsel ilişki deneyimlerinin çoğunda bir prematür ejakülasyon hikayesi bulunuyordu. Ek olarak beş çalışmadan dördünde, çalışma başlangıcı döneminde cinsel birleşme deneyimlerinin en az %75'inde intravajinal ejakülasyon gecikme (latens) süresi (IELT; vajinal penetrasyondan, intravajinal ejakülasyona kadar geçen süre) 2 dakika veya daha kısaydı. Erektile disfonksiyon dahil diğer cinsel bozuklukların olduğu bireyler ya da prematür ejakülasyon nedeniyle diğer farmakoterapi formlarını kullananlar, çalışmalara dahil edilmemiştir.

Beş çalışmanın dördünde primer sonlanma noktası olan ortalama IELT, her bir cinsel birleşme epizodunda saat durdurma yöntemiyle ölçülmüştür.

Tüm randomize çalışmaların sonuçları birbiriyle uyumlu olarak bulunmuştur. Örnek olarak en uzun tedavi süresinin (24 hafta) olduğu çalışmada, 385'i plasebo, 388'i gerektiğinde 30 mg dapoksetin alacak şekilde ve 389'u gerektiğinde 60 mg dapoksetin alacak şekilde toplam 1162 kişi randomize edilmiştir. Şekil 1'de tüm tedavi gruplarının çalışma başlangıcında ve sonundaki ortalama IELT'leri görülmektedir. Yirmi dördüncü haftadaki sonlanma noktasında, ortalama IELT'deki artışlar, her iki dapoksetin grubunda da plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($p<0.001$).

IELT'de zamanın boyutu, başlangıçtaki IELT ile ilişkili ve bireyler arasında değişken bulunmuştur. Dapoksetin tedavisinin klinikle ilişkisi, aşağıda hastalar tarafından bildirilen yanıt oranlarıyla açıklanmaktadır.

Şekil 1: Zamana göre ortalama (+/- SE) IELT (dk)- Çalışma R096769-PRE-3001



	Şekil 1'deki her bir vizit için örnek sayısı (N)									
	Başlangıç	Pre-doz	Hf 4	Hf 8	Hf 12	Hf 16	Hf 20	Hf 24	Son noktası Hf 12	Son noktası Hf 24
Plasebo	382	339	332	280	238	221	195	182	339	339
DPX 30 mg PRN	385	363	356	303	264	240	221	218	363	363
DPX 60 mg PRN	387	355	347	287	249	229	214	198	355	355

Tedavi grubu: ---o PLASEBO ---◇ DPX 30 mg gerektiğinde ---□ DPX 60 mg gerektiğinde
Sonlanma noktası (Tedavinin 12'inci haftası) = ileriye doğru taşınan 12'inci hafta

sonlanma noktası (Tedavinin 24'üncü haftası) = 24'üncü haftaya LPOCF

LPOCF ileriye doğru taşınan en sonuncu başlangıç sonrası gözlemdir. Hf= hafta

Her iki dapoksetin grubunda yer alanların, plaseboya oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlasında, 4'üncü haftadan başlayarak 24. haftaya kadar (24. hafta dahil) daha iyi yanıt alınmıştır (Çalışmanın 16. haftasında dapoksetin 30 mg grubuyla plasebo grubu için $p=0.003$, diğer tüm karşılaştırmalar için $p \leq 0.001$). Bireylerdeki sıkıntıda (streste) anlamlı bir azalma ve hastaların cinsel birleşmeden memnuniyetinde anlamlı bir artış da gözlenmiştir. Kilit ikincil sonlanma noktaları olan 12. ve 24. haftalardaki düzelme, Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Kilit ikincil sonlanma kriterlerinde düzelme görülen hastaların yüzdesi. Çalışma R096769-PRE-3001

Kilit ikincil sonlanma noktası (LPOCF*)	Plasebo, %	Dapoksetin 30 mg, %	Dapoksetin 60 mg, %
Tedavi Yanıt Bileşkesi (kontrolde 2 ya da daha fazla artış, sıkıntıda (streste) 1 ya da daha fazla azalma)	(n=346)	(n=359)	(n=353)
Hafta 12	12.1	27.3*	34.0*
Hafta 24	13.0	25.3*	37.1*
Sıkıntıda (streste) 1 ya da daha fazla azalma	(n=347)	(n=360)	(n=353)
Hafta 12	46.1	63.1*	65.4*
Hafta 24	47.8	60.0*	68.6*
Memnuniyette 1 ya da daha fazla artış	(n=347)	(n=360)	(n=353)
Hafta 12	31.7	51.3*	56.1*
Hafta 24	35.7	48.5*	55.8*

* Dapoksetin'in plaseboyla karşılaştırılmasında p değeri < 0.001. LPOCF ileriye doğru taşınan en sonuncu başlangıç sonrası gözlemdir.

Klinik çalışmalarda, aralarında hastaların kendi durumlarını değerlendirmesi için sıklıkla kullanılan durumdaki değişikliğin klinik genel izlenimi (CGIC)'in de bulunduğu, diğer ikincil hasta tarafından bildirilen sonuçlara ait ikincil sonlanma noktaları da (PRO) değerlendirilmiştir. Hastalardan çalışmanın başlangıcından itibaren prematür ejakülasyonlarını, “daha fazla iyileşme”den “daha fazla kötüleşme”ye değişen aralıkta karşılaştırmaları istenmiştir. CGIC için sonlanma noktalarında plaseboya göre anlamlılık derecesinde nominal anlamlılık 0.05 düzeyinde olacak şekilde (2-yönlü) istatistiksel olarak önemli düzelme görülmüştür. Tablo 2'de, yukarıdaki çalışmanın sonunda elde edilen CGIC sonuçları tedavi grubuna göre verilmektedir.

Tablo 2: Çalışma Sonlanma Noktasında (LPOCF*) Durumdaki Değişikliğin Klinik Genel İzleniminin Sonuçları. Çalışma R096769-PRE-3001

	Plasebo n (%)	Dapoksetin 30 mg n (%)	Dapoksetin 60 mg n (%)
Daha fazla kötüleşme	6 (%1.7)	3 (%0.8)	3 (%0.9)
Kötüleşme	10 (% 1.9)	5 (%1.4)	1 (%0.3)
Hafifçe kötüleşme	12 (%3.5)	5 (%1.4)	14 (%4.0)
Değişiklik yok	208 (%59.9)	139 (%38.7)	79 (%22.4)
Hafifçe iyileşme	57 (%16.4)	97 (%27.0)	117 (%33.2)
İyileşme	41 (%11.8)	74 (%20.6)	96 (%27.3)
Daha fazla iyileşme	13 (%3.7)	36 (%10.0)	42 (%11.9)
Toplam	347 (%100)	359 (%100)	352 (%100)

* LPOCF ileriye doğru taşınan son başlangıç-sonu gözlemdir.

Prematür ejakülasyonun tedavisi için kronik günlük kullanımda ve gerektiğinde kullanılan dapoksetin 60 mg'ın geri çekilme etkileri, 1238 deneğin randomize edildiği plasebo kontrollü, çift kör ve paralel gruplu bir çalışmayla değerlendirilmiştir.

Plasebo ya da 60 mg dapoksetin tedavisini 62 gün boyunca ya günde bir defada ya da gerektiğinde almaya müteakip hastalar, 7 günlük bir dönem daha geri çekilmeyle ilgili değerlendirmeler için izlenmiştir. Tedavinin aniden kesilmesine bağlı geri çekilme etkileri, serotonin geri alım inhibitör tedavisine son verilmesiyle ilişkili semptom ve bulguların klinisyen tarafından puanlandığı bir araç olan “İlacı Bırakmayla Ortaya Çıkan Bulgu ve Semptomlar (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms; DESS)” kullanılarak değerlendirilmiştir. Her hasta için, çalışmanın 63. gününden 70. gününe kadar olan haftalık DESS skorunda en az 4 puanlık bir artış olması, ilacı bırakmayla ilişkili sendrom olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada, dapoksetin tedavisinin aniden kesilmesiyle, ilacın kesilme (geri çekilme) sendromu ile ilişkisine dair kesin bir kanıt bulunamamıştır. DESS skorlarına dayanan ilacı kesme sendromunun oluşmamasıyla uyumlu olacak şekilde, advers olaylarla ilgili veriler de geri çekilmeyle ilgili düşük korelasyon sergilemiştir. İlacın gerektiğinde 30 ve 60 mg dozlarında kullanıldığı 24 haftalık ilaçlı dönemi takiben geri çekilmenin değerlendirildiği 1 haftalık ilaçsız bir dönemden oluşan ikinci bir çift kör klinik çalışmada da, benzer sonuçlar görülmüştür.

Sildenafil

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

Penisin ereksiyonunu sağlayan fizyolojik mekanizma, seksüel stimüstasyon 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 üzerinde periferik bir etki yerine sahiptir. Sildenafil'in izole insan korpus kavernosumunda direkt bir gevşetici etkisi yoktur, ancak bu doku üzerinde bulunan nitrik oksidin gevşetici etkisini arttırma potansiyeline sahiptir. Seksüel stimüstasyon ile olduğu gibi, NO/sGMP yolu aktive olduğunda, sildenafilin PDE5 enzimini inhibe etmesi korpus kavernosumdaki sGMP seviyelerinde artışa sebep olur. Bu sebeple sildenafilin amaçlanan faydalı farmakolojik etkilerini gösterebilmesi için, seksüel stimüstasyon 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 diyastolik basınç değişmesi 5.5 mmHg olmuştur. Kan basıncındaki bu azalmalar sildenafilin vazodilatör etkileri ile uyumludur ki, bu vazodilatasyonun sebebi büyük olasılıkla vasküler düz kaslardaki artmış sGMP seviyesidir.

Eş zamanlı olarak nitrat kullanan hastalarda, kan basıncında daha büyük oranlarda ancak benzer olarak geçici düşüşler saptanmıştır (Bkz. Bölüm 4.3. ve 4.5).

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

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. Sildenafil'in görme keskinliği veya kontrast renkleri seçebilme duyarlılığı üzerine bir etkisi yoktur.

In vitro çalışmalar sildenafilin, PDE5'e karşı diğer fosfodiesteraz izoformlarından (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 izoformu olan PDE3'ten 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 3000'den fazla hastaya uygulanmıştır. Temsil edilen hasta grupları; yaşlılar (%21), hipertansiyonlu hastalar (%24), diabetes mellitus (%16), iskemik kalp hastalığı ve diğer kardiovasküler hastalıklar (%14), hiperlipidemi (%14), spinal kord yaralanması (%6), depresyon (%5), prostatın transüretal rezeksiyonu (%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 hastalardır (Bkz. Bölüm 4.3.).

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

Tüm çalışmalar ele alındığında, sildenafille bağlı olarak gelişme olduğunu bildiren hastaların oranı: psikojenik erektil disfonksiyon (%84), miks erektil disfonksiyon (%77), organik erektil disfonksiyon (%68), yaşlılar (%67), diyabetli hastalar (%59), iskemik kalp hastalığı (%69),

hipertansiyon (%68), prostatın transüretal rezeksiyonu (%61), radikal prostatektomi (%43), spinal kord yaralanması (%83), depresyon (%75). Uzun süreli çalışmalarda, sildenafilin etkinlik ve emniyeti sürdürülmüştür.

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. Sildenafil'in kardiyak output üzerine hiçbir etkisi olmamıştır; stenoz durumundaki koroner arterler içinden kan akışını bozmamıştır ve adenozin ile indüklenen koroner akım rezervinde (hem stenoz durumundaki hem de referans arterlerde) yaklaşık % 13 düzelme ile sonuçlanmıştır.

Yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, erektil disfonksiyon ve stabil anjinası olan ve nitratlar haricinde düzenli olarak antianjinal ilaçlarını kullanan 144 hasta, sınırlayıcı anjina oluşana kadar egzersize tabi tutulmuştur. Değerlendirmeye tabi tutulan tek doz 100 mg sildenafil alan hastalarda, tek bir doz plasebo alanlara kıyasla, treadmill egzersiz süresi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun olmuştur (19,9 saniye; %95 güvenlik aralığı: 0,9–38,9 saniye). Ortalama egzersiz sürelerinden (taban verilere göre) sınırlayıcı anjinanın başlangıcına kadar geçen süre, sildenafil ve plasebo için sırasıyla 423,6 ve 403,7 saniyedir.

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Dapoksetin

Genel özellikler

Dapoksetin oral uygulama sonrası hızla emilir, hemen tümüyle plazma proteinlerine bağlı olarak hızlı bir dağılıma uğrar, karaciğer ve böbreklerdeki multipl enzim sistemleri tarafından metabolize edildikten sonra, idrarla konjuge metabolitler şeklinde elimine edilir. Eliminasyonu hızlıdır ve oral yoldan uygulama sonrası terminal yarılanma ömrü 19.3 saattir.

Emilim:

Dapoksetin oral uygulama sonrası, tabletin alınmasından sonra yaklaşık 1 saatte maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) ulaşılacak şekilde hızla emilir. Mutlak biyoyararlanımı %42'dir (%15 ile %76 arasında; bireyler arası farklılık %38 ve bireyin kendi içindeki farklılık %14 olacak şekilde). Aç karına alınan 30 ve 60 mg'lık tek oral dozlardan sonra, dapoksetinin 1.01 saat ve 1.27 saatteki maksimum plazma konsantrasyonları sırasıyla 297 ng/ml ve 498 ng/ml olmuştur.

Yağ oranı yüksek yemekle birlikte alınması dapoksetinin pik plazma konsantrasyonunu orta derecede (%10) azaltmış, EAA düzeyini orta derecede (%12) arttırmış ve plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanını hafifçe uzatmıştır; buna rağmen, yağ oranı yüksek yemek tüketimiyle emilen miktarda bir değişiklik olmamıştır. Bu değişiklikler klinik olarak anlamlı değildir. Dapoksetin yemeklerle birlikte ya da yemek haricinde alınabilir.

Dağılım:

In vitro koşullarda dapoksetinin %99'dan fazlası insan serum proteinlerine bağlıdır. Dapoksetin 162 litrelik bir ortalama kararlı düzey dağılım hacmiyle hızlı bir dağılıma uğrar. İnsanda intravenöz uygulamayı takiben dapoksetinin tahmin edilen ortalama başlangıç, orta ve terminal yarı ömrü sırasıyla 0.10, 2.19 ve 19.3 saattir.

Biyotransformasyon:

Yapılan *in vitro* çalışmalar dapoksetinin esas olarak CYP2D6, CYP3A4 ve flavin mono-oksijenaz (FMO-1) olmak üzere, karaciğer ve böbreklerdeki multipl enzim sistemleri ile metabolize olduğunu göstermiştir. ¹⁴C-dapoksetin metabolizmasını incelemek için dizayn edilmiş bir klinik çalışmada, dapoksetin oral yoldan uygulama sonrasında N-oksidasyon, N-demetilasyon, naftil hidroksilasyon, glukuronidasyon ve sülfatlanma şeklinde metabolize olmuştur. Oral uygulama sonrası presistemik ilk geçiş etkisine işaret eden kanıtlar bulunmaktadır.

İntakt dapoksetin ve dapoksetin-N-oksid plazmada dolaşan majör maddeler olarak bulunmuştur. Dapoksetin-N-oksid metabolitinin dapoksetinin etkisine anlamlı bir katkısının olmadığını gösterecek şekilde, bir seri *in vitro* bağlanma ve taşınma çalışması, bu metabolitin aktif olmadığını göstermiştir.

Diğer metabolitler arasında dolaşımdaki tıbbi ilaçla ilişkili maddelerin %3'ünden azını oluşturan desmetildapoksetin ile didesmetildapoksetin bulunmaktadır. *In vitro* bağlanma

çalışmalarında, desmetildapoksetinin dapoksetinle eşit potense sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak desmetildapoksetinin plazmadaki toplam ve serbest (Cmaks) düzeyleri sırasıyla ana ilacın %3-5 ve %20-25'i olarak tahmin edildiğinden, bu metabolitin toplam etkiye katkısı sınırlı olarak kabul edilir.

60 mg dapoksetin kullanılan bir tek doz klinik farmakoloji çalışmasında, CYP2D6 enzimi açısından zayıf metabolize edicilerdeki plazma düzeyleri, yoğun metabolize edicilerdekenden daha yüksek olarak bulunmuştur (Cmaks düzeyleri yaklaşık %31, EAAinf düzeyleri ise yaklaşık %36 daha yüksek).

CYP2D6 metabolizma yolağının durumunu belirlemek açısından gerçekleştirilen çoklu dozlu iki Faz 3 çalışmaya toplam 120 zayıf metabolize ediciyle, 1598 yoğun metabolize edici dahil edilmiş ve dapoksetin ile tedavi uygulanmıştır. Zayıf ve yoğun metabolize ediciler arasında, etkinlik ve güvenilirlik açısından genel olarak bir farklılık görülmemiştir. Ayrıca, prematür ejakülasyonu olan hastalarla sağlıklı gönüllüler arasında farmakokinetik açıdan da bir fark gözlenmemiştir.

Eliminasyon:

Dapoksetin esas olarak idrarla, konjuge metabolitler şeklinde elimine edilir; idrarda değişmeden atılan aktif madde tespit edilememiştir. Dozlamadan 24 saat sonra tespit edilen düşük dozların da (pikin %5'inden daha düşük) gösterdiği gibi, dapoksetinin eliminasyonu hızlıdır. Günlük dozlamayı takiben dapoksetin minimal düzeyde birikir. Oral uygulanma sonrası terminal yarılanma ömrü 19.3 saattir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Konu ile ilgili bir bilgi mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

İrk:

Tek doz 60 mg dapoksetin kullanılarak gerçekleştirilen bir klinik farmakolojik analizde beyaz, siyah, İspanyol asıllı ve Asya kökenli ırklar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Japon ırkından ve beyaz ırktan hastalarda farmakokinetik özelliklerin karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada dapoksetinin plazma düzeyleri, Japon ırkından olan hastalarda, bu ırktaki hastaların vücut ağırlığının daha az olmasına bağlı olarak %10 ile %20 daha yüksek olarak bulunmuştur (EAA ve maksimum konsantrasyonlar). İlaça çok düşük miktarda daha fazla

maruz kalmanın anlamlı bir klinik etkisi beklenmemektedir.

Yaşlılar (65 yaş ve üzeri):

60 mg dapoksetin kullanılarak gerçekleştirilen tek doz klinik farmakoloji çalışmasının analizi, sağlıklı yaşlı erkeklerle sağlıklı genç erişkin erkekler arasında farmakokinetik parametreler (C_{maks} , EAA_{inf} , T_{maks}) açısından bir farklılık göstermemiştir.

Böbrek yetmezliği:

60 mg dapoksetin kullanılarak gerçekleştirilen tek doz klinik farmakoloji çalışmasında hafif (kreatinin klerensi 50 ile 80 ml/dakika), orta (kreatinin klerensi 30 ile <50 ml/dakika) ve şiddetli (kreatinin klerensi <30 ml/dakika) böbrek yetmezliği olan hastalarda, kreatinin klerensi ve dapoksetinin C_{maks} veya EAA_{inf} değerleri arasında bir korelasyon görülmemiştir. Bu hastaların tamamında, 3-4 gün boyunca idrarda sadece küçük bir oranda (< %1) dapoksetin elde edilmiştir.

Böbrek işlevlerinin hafif veya orta derecede bozulduğu hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur, ancak kullanımda dikkatli olunması önerilir. Dapoksetin'in renal diyalize gerek duyan hastalardaki farmakokinetiği değerlendirilmemiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği hastalarındaki veriler sınırlıdır. Ağır böbrek yetmezliği hastalarının ilaca maruziyet halinde düşük tolerabilite ya da çok farklı tepkiler gösterme potansiyelleri olabilir; bu nedenle dapoksetinin ağır böbrek yetmezliği hastalarında kullanımı önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:

Dapoksetin karaciğerde yoğun olarak metabolize edilir. 60 mg dapoksetin kullanılarak gerçekleştirilen bir tek doz klinik farmakoloji çalışmasında, dapoksetinin doruk plazma konsantrasyonları (C_{maks}) hafif, orta derecede ve ağır karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıflamasına göre sınıf A, B ve C) olan hastalarda %23 ile %67 kadar azalmıştır. Proteinlere bağlanmaya göre düzeltildiğinde, C_{maks} düzeylerindeki azalma %4 ile %44 arasında olmuştur. Desmetildapoksetin metabolitinin doruk plazma konsantrasyonları %7 ile %43 arasında azalmıştır.

Hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği durumunda doz ayarlamasına gerek yoktur; ancak tekrarlayan alımlardan sonra dapoksetin ve desmetildapoksetine maruziyet (EAA) belirli ölçülerde arttığından, orta derecede karaciğer yetmezliğinde kullanımı sırasında dikkatli olunması önerilir. Ağır karaciğer yetmezliği durumunda dapoksetine maruziyet önemli derecelerde arttığından, ağır karaciğer yetmezliği durumunda (Child-Pugh sınıflamasına göre sınıf C) önerilmez.

Sildenafil

Genel özellikler

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

Emilim:

Sildenafil hızla emilir. Maksimum plazma konsantrasyonuna, aç karnına oral alımın 30. ila 120. dakikası arasında ulaşır (ortalama 60 dakika). Mutlak oral biyoyararlanım ortalama olarak %41'dir (%25-%63 arasında değişir). Uygulama sonrası sildenafilin EAA ve Cmaks 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, Tmaks'ta ortalama olarak 60 dakikalık bir gecikme ve Cmaks'ta ortalama %29'luk bir azalma ile düşer. Ancak absorpsiyon derecesi belirgin bir şekilde etkilenmemiştir (EAA %11 azalmıştır).

Dağılım:

Sildenafil'in 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-demetilasyon yolu ile dolaşımdaki majör metabolitine dönüşür. Bu metabolitin plazma konsantrasyonları, sildenafil için gözlenenin yaklaşık %40'ıdır.

Eliminasyon:

Sildenafil'in 3-5 saatlik terminal faz yarılanma ömrünün bileşkesi olarak vücut klerensi 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. N- desmetil metabolitinin terminal yarı ömrü ise yaklaşık 4 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Önerilen doz aralığında sildenafilin farmakokinetiği doz ile orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

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

Böbrek yetmezliği:

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

Şiddetli (kreatinin klerensi<30 ml/dak) böbrek fonksiyon bozukluğu olan gönüllülerde sildenafil klerensi azalmıştır. Aynı yaş grubunda hiçbir böbrek rahatsızlığı olmayan gönüllüler ile karşılaştırıldığında, bu azalma sebebi ile EAA'da ortalama %100 ve C_{maks} 'ta ortalama %88'lik bir artış olmuştur. Buna ek olarak N-demetil metabolitinin EAA'sı 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} 'ta %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* potans, sildenafilin gösterdiğinin yaklaşık %50'sidir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Dapoksetin

Güvenilirlik, farmakoloji, tekrar-doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesini değerlendiren konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik dışı veriler, insanlara yönelik özel bir risk olmadığını göstermektedir.

Dapoksetin, Maksimum Önerilen İnsan Dozunun (Maximum Recommended Human Dose; MRHD) 60 mg olduğu göz önünde tutularak erkeklere verilen mutlak dozun yaklaşık iki katı maruziyet (EAA) sağlayan 225 mg/kg/gün dozlarına kadar olan dozlarda ve yaklaşık iki yıl süreyle sıçanlarda kullanıldığında, karsinojen bir etki oluşturmamıştır. Dapoksetin aynı zamanda uygulanabilecek en yüksek doz olan 6 ay süreyle 100 mg/kg ve 4 ay süreyle 200 mg/kg dozunda uygulandığında, Tg.rasH2 farelerinde tümör oluşumuna neden olmamıştır.

Transjenik farelere 6 ay süreyle 375, 750 ya da 1500 mg/kg/gün dozlarında günlük topikal uygulama sonrasında, 750 mg/kg/gün ya da daha yüksek dozlarda bazı tümör promoter aktiviteler (uygulama bölgesinde papillomlar) gözlenmiştir. Dapoksetin ve insanlardaki majör metabolitlerinin EAA değeri olarak ölçülen sistemik tıbbi ürün maruziyeti, Maksimum Önerilen İnsan Dozu (MRHD) olan 60 mg'lık maruziyetin yaklaşık 1-2 katı kadardır. Bu topikal maruziyet modelinin, oral yoldan alınan tıbbi ürünlerle ilişkisi bilinmemektedir.

Dapoksetin ve insandaki majör metaboliti, *in vitro* bakteriyel Ames testinde ya da fare lenfoma hücrelerinde yapılan ileri mutasyon testinde mutajenik bir etki oluşturmamıştır.

Dapoksetin Çin hamsteri over hücresinde yapılan *in vitro* kromozomal aberasyon testinde ya da *in vivo* fare mikronukleus testinde klastojenik etkilere neden olmamıştır.

İki yıllık sıçan karsinojenite çalışmasına dayanan veriler, 6 aylık Tg.rasH2 karsinojenite çalışması ve genetik toksikoloji çalışmalarından elde edilen verilere göre, dapoksetinin karsinojenisite riski bulunması beklenmemektedir.

Erkek ve dişi sıçanlarda fertilité, üreme performansı ya da üreme organ morfolojisi üzerinde bir etki görülmemiş ve sıçan veya tavşanlarda embriyotoksisite ya da fetotoksisiteye işaret eden herhangi advers bir bulguya rastlanmamıştır.

Sildenafil

Yapılan konvansiyonel emniyet, farmakoloji, mükerrer doz toksisite, genotoksisite, karsinojenite ve üreme üzerine toksisite çalışmalarından 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

Laktoz spraydried 250
Dibazik kalsiyum fosfat anhidrat
Mikrokristalin selüloz PH 102
Mikrokristalin selüloz PH 105
Kolloidal silikon dioksit anhidrat
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat
Film Kaplama Materyali No:14 (Opadry II Blue 85F20578):
Polivinil alkol
Poliyeten glikol
Talk
Titanyum dioksit
FD&C Blues #2/İndigo carmine aluminum lake
Sarı demir oksit

6.3 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.4 Raf ömrü

24 ay

6.5 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.6 Ambalajın niteliği ve içeriği

3 ve 6 film tablet, Opak PVC/PE/PVDC – Alüminyum blister şeklinde karton kutuda kullanma talimatıyla beraber ambalajlanır.

6.7 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.
Ümraniye 34768 İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 01-02

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2016/493

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 24.05.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ