

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HİPOLES 20 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Sildenafil sitrat 28,100 mg (20 mg sildenafille eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum 6,00 mg

Laktoz monohidrat 1,62 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Mavi renkli, dörtgen, bikonveks film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Fonksiyonel sınıfı WHO II-III-IV olan pulmoner arteriyel hipertansiyonun tedavisinde egzersiz kapasitesini iyileştirmede endikedir. Primer pulmoner hipertansiyonda ve bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili pulmoner hipertansiyonda etkililiği gösterilmiştir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde:

Önerilen doz, günde üç kez 20 mg'dır. Tabletler yaklaşık 6-8 saat arayla, aç ya da tok karnına alınabilir.

Üç ay sonra tedavi etkililiği değerlendirilmelidir.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

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

Tedaviye başlarken, ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dak) dahil, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2). Ancak tedavi iyi tolere edilmediğinde dikkatlice fayda/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra günde iki kez 20 mg'a azalan doz ayarlaması düşünülebilir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh sınıfı A ve B) başlangıç dozunun ayarlaması gerekli değildir. Ancak tedavi iyi tolere edilmediğinde dikkatlice fayda/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra günde iki kez 20 mg'a azalan doz ayarlaması düşünülebilir. Ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıfı C) olan hastalarda kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3)

Pediyatrik popülasyon:

Sildenafilin çocuklardaki etkililik ve güvenliliğini gösteren yeterli veri bulunmadığından 18 yaş altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlaması gerekli değildir. 6 dakikalık yürüme mesafesi sonrası ölçümlerde klinik etkililik yaşlılarda daha düşük çıkabilir.

Diğer ilaçları kullanan hastalarda kullanım:

Genel olarak; herhangi bir doz ayarlaması, dikkatle yapılacak bir yarar/zarar değerlendirmesi sonrası uygulanmalıdır.

Eritromisin ve sakonavir gibi sitokrom P450 (CYP)3A4 inhibitörleri alan hastalara sildenafil birlikte uygulandığında, günde iki kez 20 mg'a kadar bir doz ayarlanması düşünülmelidir.

Klaritromisin, telitromisin ve nefazadon gibi CYP3A4'ün daha potent inhibitörleri ile birlikte uygulandığında, dozun günde bir kez 20 mg'a azaltılması önerilmektedir. CYP3A4 indükleyicileri ile uygulamada sildenafil doz ayarlamaları gerekli olabilir (Bkz. Bölüm 4.5)

Tedavinin sonlandırılması:

Sınırlı olan veriler, sildenafilin birdenbire kesilmesinin, pulmoner arteriyel hipertansiyonun kötüleşmesi ile ilişkili olmadığını gösterir. Buna rağmen, tedavinin sonlandırılması esnasında ani klinik kötüleşmeden kaçınmak için dozun aşamalı olarak azaltılması göz önünde bulundurulmalıdır. Sona erdirmeye döneminde yoğunlaştırılmış takip tavsiye edilmektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Nitrik oksit/siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolu üzerinde bilinen etkileriyle uyumlu şekilde (Bkz. Bölüm 5.1), sildenafilin nitratların hipotansif etkilerini güçlendirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle, nitrik oksit donörleriyle (örn. amil nitrat) ya da başka herhangi bir nitrat formuyla birlikte kullanımı kontrendikedir.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile (ketakonazol, itrakonazol, ritonavir gibi) birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5).

HİPOLES, non-arteritik anterior iskemik optik nöropatiden (NAION) dolayı bir gözünde görme kaybı olan hastalarda bu episodun önceki fosfodiesteraz (PDE)5 inhibitörü maruziyetine bağlı olup olmadığına bakılmaksızın kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Ciddi karaciğer yetmezliği olanlarda, yakın geçmişte inme veya miyokard enfarktüsü geçirenlerde ve şiddetli hipotansiyonu (kan basıncı < 90/50 mmHg) olan hastalarda sildenafilin güvenliliği çalışılmadığı için kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Klinik durumun kötüleşmesi halinde, hastalığın ağır basamağında önerilen tedaviler (epoprostenol gibi) düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun fonksiyonel sınıflandırmaya göre sınıf I olan hastalarda sildenafilin fayda/risk dengesi belirlenmemiştir. Cerrahi onarım gerektiren durumlar ve bağ dokusu ile ilişkili hastalıkların dışında kalan nedenlerle ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon formlarında çalışma yapılmamıştır.

Retinitis pigmentosa gibi kalıtsal dejeneratif retinal bozukluğu olduğu bilinen hastalarda (bu hastaların az bir kısmında retinal fosfodiesterazların genetik bozukluğu söz konusudur) sildenafilin güvenliliği çalışılmamıştır ve bu nedenle kullanımı önerilmez.

Yeterince çalışma yapılmamış olduğu için sildenafilin aşağıdaki hasta alt-gruplarında kullanımı önerilmez: ağır karaciğer yetmezliği, hipotansiyon, kısa süre önce geçirilmiş inme ya da miyokard enfarktüsü ve retinitis pigmentosa gibi kalıtsal dejeneratif retina hastalıkları (bu hastaların küçük bir bölümünde retinal fosfodiesterazlarla ilgili genetik bozukluklar vardır).

Sildenafilin vazodilatör özellikleri kan basıncında hafif ve geçici azalmaya yol açar (Bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle, sildenafil kullanılmaya başlanmadan önce; ortostatik hipotansiyonu, sıvı kaybı ve ciddi sol ventrikül çıkış tıkanıklığı ya da otonom disfonksiyon gibi rahatsızlıkları olan hastaların bu tür vazodilatör etkilerden etkilenip etkilenmeyeceği araştırılmalıdır.

Sildenafil nitratların hipotansif etkilerini güçlendirir bu nedenle HİPOLES ile nitratların birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Penisinde anatomik deformasyon olan hastalarda (örn. açılanma, kavernoza fibroz ya da Peyronie hastalığı) ya da priapizme yatkınlığı arttırabilecek bozukluğu olan hastalarda (örn. orak hücreli anemi, multipl miyelom, lösemi) sildenafil kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

Alfa adrenerjik reseptör blokörü tedavisi uygulanan hastalarda eşzamanlı sildenafil kullanımı, duyarlı kişilerde semptomatik hipotansiyona neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Postüral hipotansiyon gelişimi olasılığını azaltmak için, sildenafil tedavisine başlanmadan önce alfa adrenerjik reseptör blokörü kullanan hastalar hemodinamik açıdan stabilize edilmelidir. Hekimler, postüral hipotansiyon semptomlarının olduğu durumda ne yapılması gerektiği konusunda hastalarına önerilerde bulunmalıdırlar.

İnsan trombositlerinde gerçekleştirilen çalışmalarda sildenafilin sodyum nitroprusidin antiagregan etkisini *in vitro* olarak güçlendirdiği görülmüştür. Sildenafilin kanama hastalıkları ya da aktif peptik ülseri olan hastalarda kullanımı ile güvenlik bilgisi bulunmamaktadır. Bu nedenle, sildenafil bu hastalara sadece fayda/risk değerlendirmesinden sonra dikkatle verilmelidir.

Özellikle bağ dokusu hastalığına bağlı olarak gelişen arteriyle hipertansiyonu olan ve Vitamin K antagonisti kullanmakta olan hastalarda sildenafille başlandığında, kanama riskinin artması söz konusu olabilir.

Pulmoner veno-oklüzif hastalıkla ilişkili pulmoner hipertansiyonu olanlarda sildenafil kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, bu hastalarda vazodilatörlerin (başlıca, prostasiklin) kullanımında yaşamı tehdit eden pulmoner ödem vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle, pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda sildenafil kullanıldığında pulmoner ödem belirtileri gelişirse, veno-oklüzif hastalık ile ilişki olasılığı düşünülmelidir.

Sildenafilin retinovir ile birlikte kullanımı tavsiye edilmez.

Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (sildenafil, tadalafil, vardenafil) kullanmakta olan, özellikle yaşlı, kan viskozitesi artmış hastalarda veno-oklüziv oküler yan etki (arteritik olmayan anterior iskemik optik nöropati) riski artmaktadır. Bu hastalara, görme kaybı gelişmesi durumunda HİPOLES kullanımını bırakması ve acilen bir hekime danışması önerilmelidir.

Nazal hemoraji insidansı; bağ doku hastalığına bağlı olarak gelişen pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında (sildenafil %12.9, plasebo %0) primer pulmoner hipertansiyon hastalarına (sildenafil %3, plasebo %2.4) oranla ve sildenafil ile birlikte oral K vitamini

antagonisti tedavisi gören hastalarda (%8.8'e karşılık birlikte oral K vitamini antagonisti tedavisi görmeyenlerde %1.7) daha yüksek olmuştur.

Pazarlama sonrası deneyim, erektil disfonksiyon nedeniyle sildenafil kullanmakta olan erkek hastalarda ciddi kardiyovasküler olay gelişebileceğini göstermiştir. Bunlar arasında, miyokard enfarktüsü, kararsız anjina, ani kardiyak ölüm, hipertansiyon ve hipotansiyon bildirilmiştir. Ancak, bu hastaların çoğunluğunda zaten kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunduğu saptanmıştır. Bu olayların çoğu cinsel aktivite sırasında veya hemen sonrasında gözlenmiştir. Sildenafil kullanan çok az sayıda kişide cinsel aktiviteden önce bu olaylar gözlenmiştir.

Her tablet laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

Diğer ilaçların sildenafil üzerine etkileri

In vitro çalışmalar

Sildenafilin metabolizmasına esas olarak sitokrom P450 (CYP) izoformları olan 3A4 (ana metabolik yol) ve 2C9 (küçük metabolik yol) aracılık eder. Bu nedenle adı geçen izoenzimleri inhibe eden ilaçlar, sildenafilin klerensini azaltabilir ve bu izoenzimleri indükleyen ilaçlar sildenafil klerensini artırabilir.

In vivo çalışmalar

Pulmoner hipertansiyon klinik çalışma verilerinin popülasyon farmakokinetik analizi ile sildenafil, CYP3A4 substratlarıyla ve CYP3A4 substratı ile beta adrenerjik reseptör blokörü kombinasyonu ile birlikte kullanıldığında sildenafilin klerensinde azalma ve/veya oral biyoyararlanımında artış görülmüştür. Bu faktörler, pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında sildenafilin farmakokinetiği üzerinde istatistiksel açıdan önemli etki yapan faktörlerdir. CYP3A4 substratıyla ve CYP3A4 substratı ile beta adrenerjik reseptör blokörü kombinasyonu ile sildenafil birlikte kullanıldığında, bu ilaçları kullanmayanlara kıyasla sildenafil maruziyet, sırası ile %43 ve %66 daha yüksek olmuştur. Günde 3 kez 80 mg, günde 3 kez 20 mg ile karşılaştırıldığında sildenafil maruziyeti 5 kat artırmıştır. Bu konsantrasyon aralığı, özel olarak CYP3A4 inhibitörleri için tasarlanmış ilaç etkileşim çalışmalarındaki sildenafil maruziyetindeki artışını kapsar (Ketokonazol, itrakonazol, ritonavir gibi en potent CYP3A4 inhibitörleri hariç).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında, CYP3A4 indükleyicilerinin sildenafilin farmakokinetiğine önemli ölçüde etkisi olduğu görülmüş ve bu durum CYP3A4 indükleyicisi olan bosentan ile yapılan *in vivo* etkileşim çalışmasında doğrulanmıştır.

Sağlıklı gönüllülerde 6 gün boyunca günde 2 kez 125 mg bosentan (orta kuvvette CYP3A4, CYP2C9 ve muhtemel CYP2C19 indükleyici) ile günde 3 kez 80 mg sildenafilin (kararlı durumda) eş zamanlı kullanımı sildenafil eğri altı alan (EAA) değerinde %63 azalmaya sebep olmuştur. Beraber kullanımları durumunda dikkat edilmesi tavsiye edilir.

Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, St.John's wort (sarı kantaron), rifampisin gibi potent CYP3A4 indükleyicileri ile sildenafili eş zamanlı olarak kullanan hastalarda sildenafilin etkililiği yakından takip edilmelidir.

Çok güçlü bir sitokrom P450 inhibitörü olan, HIV proteaz inhibitörü ritonavirin kararlı durum seviyelerinde (500 mg, günde iki kez) sildenafil (100 mg, tek doz) ile birlikte kullanımı, sildenafil C_{maks} değerinde %300 (4 kat) ve sildenafil plazma EAA değerinde %1000 (11 kat) artışa yol açmıştır. 24 saat sonra, sildenafilin tek başına uygulanmasıyla yaklaşık 5 ng/ml olan plazma seviyesine kıyasla, sildenafil plazma seviyeleri yaklaşık 200 ng/ml olmuştur. Bu durum ritonavirin sitokrom P450 substratlarının büyük çoğunluğu üzerine olan belirgin etkileri ile uyumludur. Bu farmakokinetik sonuçlara dayanarak, pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında sildenafil ile ritonavirin birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3).

Bir HIV proteaz inhibitörü ve CYP3A4 inhibitörü olan sakonavirin kararlı durumda (1200 mg, günde 3 kez), 100 mg'lık tek doz sildenafil ile birlikte kullanımı, sildenafilin C_{maks} değerinde %140 ve EAA değerinde %210 oranında artışa yol açmıştır. Sildenafilin sakonavir farmakokinetiği üzerinde bir etkisi yoktur. Doz önerileri için Bölüm 4.2'ye bakınız.

Ketokonazol ve itrakonazol gibi en potent CYP3A4 inhibitörlerinin; ritonavirin etkilerine benzer bir etki göstermesi beklenir (Bkz. Bölüm 4.2)

100 mg'lık tek doz sildenafil, spesifik bir CYP3A4 inhibitörü olan eritromisin (500 mg, günde 2 kez, 5 gün) ile birlikte kullanıldığında, sildenafilin sistemik maruziyet düzeyinde (EAA) %182 oranında artış olmuştur. Doz önerileri için Bölüm 4.2'ye bakınız.

Klaritromisin, telitromisin ve nefazodon gibi CYP3A4 inhibitörlerinin; ritonavir ve sakonavir ve eritromisin gibi CYP3A4 inhibitörleri arasında bir etki göstermeleri beklenir, maruziyette 7-kat artış beklenmektedir. Bu nedenle bu CYP3A4 inhibitörleri kullanılırken doz ayarlamaları önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

Sağlıklı erkek gönüllülerde uygulanan azitromisinin (günde 500 mg, 3 gün), sildenafil veya dolaşımdaki başlıca metabolitinin EAA, C_{maks} , T_{maks} , eliminasyon hız sabiti veya izleyen

yarılanma ömrü üzerine etkisine dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır. Non-spesifik bir CYP3A4 inhibitörü olan simetidin (800 mg), sildenafil (50 mg) ile birlikte sağlıklı gönüllülere uygulandığında plazma sildenafil konsantrasyonunda %56 oranında bir artışa sebep olmuştur. Doz ayarlamasına gerek yoktur.

Ketokonazol ve itraconazol gibi en potent CYP3A4 inhibitörlerinin, ritonavir gibi etkisi olması beklenmektedir (Bkz. Bölüm 4.3). Klaritromisin, telitromisin ve nefazodon gibi CYP3A4 inhibitörlerinin, ritonavir ile orta kuvvetli CYP3A4 inhibitörleri (örn. Sakinavir/eritromisin) arasında bir etki göstermesi beklenmektedir, maruziyette 7 kat artış varsayılmaktadır. Bu CYP3A4 inhibitörlerinin kullanımında doz ayarlaması tavsiye edilir (Bkz. Bölüm 4.4.).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında yapılan popülasyon farmakokinetiği analizleri, beta adrenerjik reseptör blokörleri ile CYP3A4 substratlarının kombine kullanımının, sadece CYP3A4 substratı kullanımı ile karşılaştırıldığında, sildenafil maruziyetinde ilave artışa yol açtığı görülmüştür.

Greylfurt suyu, barsak çeperindeki CYP3A4 metabolizması üzerinde zayıf inhibisyona yol açtığı için, plazma sildenafil düzeylerinde orta düzeyde artışlara neden olabilir. Doz ayarlamasına gerek yoktur.

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

Oral kontraseptiflerle (etinilestradiol 30 mikrogram ve levonorgestrel 150 mikrogram) birlikte kullanım sildenafilin farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir.

Nikorandil, bir potasyum kanal aktivatörü ve nitratın hibrididir. Nitrat bileşeninden ötürü, sildenafil ile ciddi etkileşime girme potansiyeline sahiptir.

Sildenafil diğer ilaçlar üzerine etkisi

In vitro çalışmalar

Sildenafil, sitokrom P450 izoformları olan 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, and 3A4 (IC₅₀>150 mikromolar)'ün zayıf bir inhibitörüdür.

Sildenafilin, teofilin ya da dipridamol gibi spesifik olmayan PDE inhibitörleri ile etkileşimi ile ilgili herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

In vivo çalışmalar

CYP2C9 tarafından metabolize edilen varfarin (40 mg) ve tolbutamid (250 mg) ile sildenafil (50 mg) birlikte kullanıldığında önemli bir etkileşim göstermemiştir.

Sildenafil'in atorvastatin maruziyeti üzerinde önemli bir etkisi yoktur (EAA'da %11 artış), bu da sildenafil'in CYP3A4'ün üzerinde klinik bağlamda bir etkisi olmadığı izlenimini verir. Sildenafil (100 mg tek doz) ile asenokumarol arasında herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir. Sildenafil (50 mg) asetilsalisilik asidin (150 mg) neden olduğu kanama süresindeki uzamayı potansiyalize etmemiştir.

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

Sağlıklı gönüllülerin katıldığı bir çalışmada, kararlı durumdaki sildenafil kullanımı (80 mg, günde üç kez) bosentanın (125 mg, günde iki kez) EAA değerinde %50 oranında ve bosentanın C max değerinde % 42 artışa yol açmıştır (Bkz. Bölüm 4.2). Beraber kullanımları durumunda dikkat edilmesi tavsiye edilir.

Spesifik bir etkileşim çalışmasında hipertansif hastalarda sildenafil (100 mg) ve amlodipin birlikte kullanıldığında, yatar durumdaki sistolik kan basıncında 8 mmHg'lik, diastolik kan basıncında 7 mmHg'lik ek azalma olmuştur. Kan basıncındaki bu ilave azalmalar, sağlıklı gönüllülere sadece sildenafil verildiğinde görülen büyüklüğe benzer olmuştur (Bkz. Bölüm 5.1).

Üç spesifik ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, doksazosin tedavisi ile stabilize edilmiş benign prostat hiperplazisi (BPH) olan hastalara eşzamanlı olarak alfa adrenerjik reseptör blokörü 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 adrenerjik reseptör blokörü tedavisi uygulanmakta olan hastalara aynı zamanda sildenafil uygulanması, duyarlı bazı bireylerde semptomatik hipotansiyona yol açabilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Sildenafil (100 mg'lık tek doz) HIV proteaz inhibitörü, sakonavir (bir CYP3A4 substratıdır), kararlı durumdaki farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir.

Nitrik oksit/cGMP yolu üzerinde bilinen etkilerine uygun olarak (Bkz. Bölüm 5.1), sildenafil nitratların hipotansif etkilerini arttırmıştır. Bu sebeple nitrik oksit salıveren bileşiklerin veya nitratların sildenafil ile beraber kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3)

Sildenafil oral kontraseptiflerin plazma düzeyleri üzerine önemli bir klinik etkisi yoktur (etnil estradiol 30 mikrogram ve levonorgestrel 150 mikrogram).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Sildenafil için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

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

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Sildenafilin gebe kadınlarda kullanımı konusunda yeterli veri yoktur.

Gebe kadınlarda kullanımı konusunda yeterli veri olmadığından, kesinlikle gerekli olmadıkça gebe kadınlar HİPOLES kullanmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Sildenafilin anne sütüne karışıp karışmadığı bilinmemektedir. Emziren annelere HİPOLES verilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları direkt veya dolaylı olarak hamilelik ve embriyo/fetal gelişimi ile ilgili zararlı bir etki olduğunu göstermemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, doğum sonrası gelişim bakımından toksisite göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Klinik çalışmalarında sersemlik ve görmede değişiklik bildirildiği için araç ya da makine kullanımından önce hastalar sildenafilin olası etkileri konusunda bilgilendirilmelidir.

Sildenafilin araç ya da makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisini değerlendiren çalışma yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde sildenafilin plasebo kontrollü pivotal çalışmasında, toplam 207 hasta günde üç kez 20 mg ila 80 mg doz aralığında günlük dozlarla, tedavi edilmiş 70 hastaya ise plasebo uygulanmıştır. Tedavi süresi 12 hafta idi. Pivotal çalışmayı tamamlayan 259 birey uzun süreli uzatma çalışmasına dahil edilmiştir. Günde üç

kez 80 mg'a kadar dozlar (günde üç kez 20 mg olarak önerilen dozun 4 katı) çalışılmıştır (N=149 hasta en az 1 yıl, 101 hasta günde üç kez 80 mg). Sildenafil ile tedavi edilen hastalarda günde üç kez 20 mg önerilen dozda tedavinin genel olarak kesilme sıklığı düşük (% 2.9) ve plaseboyla benzer (% 2.9) olmuştur. Pivotal çalışmayı tamamlayan 259 hasta, uzun süreli uzatma çalışmasına katılmıştır. Günde 3 kez 80 mg'a kadar dozlar çalışıldı ve 3 yıl sonunda tedavideki 183 hastanın % 87'si günde 3 kez sildenafil 80 mg alıyordu.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda intravenöz epoprostenole yardımcı olarak kullanılan sildenafilin plasebo kontrollü pivotal çalışmasında, toplam 134 hasta sildenafil (günde üç kez 20 mg ile başlayıp, 40 mg'a ve sonra 80 mg'a kadar sabit titrasyon) ve epoprostenol ile, 131 hasta plasebo ve epoprostenol ile tedavi edilmiştir. Tedavi süresi 16 hafta idi. Sildenafil/epoprostenol ile tedavi edilen hastalarda advers etkilere bağlı olarak tedavinin genel olarak kesilme sıklığı % 5.2 oranında, plasebo/epoprostenol ile tedavi edilen hastalarda % 10.7 olmuştur. 242 hasta başlangıç çalışmasını tamamlayıp uzun süreli uzatma çalışmasına katılmıştır. Günde 3 kez 80 mg'a kadar dozlar çalışıldı ve 3 yıl sonunda tedavideki 133 hastanın % 68'i günde 3 kez sildenafil 80 mg kullanıyordu. Son zamanlarda rapor edilen advers ilaç reaksiyonları, plasebo/epoprostenol grubunda daha sık gözlenmiş olup, gözlerde kızarıklık, bulanık görme, burun tıkanıklığı, gece terlemesi, sırt ağrısı ve ağız kuruluğudur. Sildenafil/epoprostenol ile tedavi edilen hastalarda bas ağrısı, yüz kızarması, ekstremitte ağrısı ve ödem gibi bilinen advers etkiler plasebo/epoprostenol ile tedavi edilen hastalara oranla daha fazla sıklıkta bildirilmiştir.

İki plasebo kontrollü çalışmada advers etkiler genellikle hafif - orta şiddette olmuştur.

Plaseboya kıyasla sildenafilde en yaygın ($\geq$ %10) görülen yan etkiler baş ağrısı, yüz kızarması, dispepsi, diyare ve ekstremitte ağrısıdır.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisini değerlendiren sildenafilin pivotal çalışmasında ya da sildenafilin kombine kullanıldığı her iki plasebo kontrollü çalışmada sildenafil kullanan (günde üç kez 20, 40 ya da 80 mg) hastaların $\geq$ %3'ünde görülen ve sildenafil kullanımında daha sık (fark>%1) karşılaşılan advers reaksiyonlar, Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1:

MedDRA Sistemi Organ Sınıfı/ Advers reaksiyon	Placebo N=201 %	Sildenafil (tamamı) N=341 % 3.4
Enfeksiyon ve enfestasyonlar		
İnfluenza	2.5	3.8
Psikiyatrik bozukluklar		
Uykusuzluk	2.5	5
Sinir sistemi bozuklukları		
Baş ağrısı	35.3	50.1
Göz bozuklukları		
Görme bozukluğu (başka bir sebebe bağlı olduğu gösterilmedikçe)	0	2.3
Bulanık görme	3	4.4
Vasküler bozukluklar		
Yüzde kızarma	10	14.7
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar		
Öksürük	8	7.6
Burun kanaması	4	7.6
Burun tıkanması	2.5	4.7
Gastrointestinal bozukluklar		
Dispepsi	4	
Diyare	13.9	
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu bozuklukları		
Ekstremitte ağrısı	6	12.9
Miyalji	3	7.6
Sırt ağrısı	6	8.8
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları		
Yüksek ateş	4	5

İstenmeyen etkiler sistem organ sınıfı ve sıklık gruplandırma (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) açısından ilerleyen sayfalarda listelenmiştir:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Sellülit, influenza, sinüzit (başka bir sebebe bağlı olduğu gösterilmedikçe)

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın: Anemi (başka bir sebebe bağlı olduğu gösterilmedikçe)

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: Sıvı retansiyonu

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Uykusuzluk, anksiyete

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Migren (başka bir sebebe bağlı olduğu gösterilmedikçe), tremor, parestezi, yanma hissi (başka bir sebebe bağlı olduğu gösterilmedikçe), hipoestezi

Göz bozuklukları

Yaygın: Retinal hemoraji, görme bozukluğu (başka bir sebebe bağlı olduğu gösterilmedikçe), bulanık görme, fotofobi, kromatopsi, siyanopsi, göz iritasyonu, gözde kızarıklık

Yaygın olmayan: Görme keskinliğinde azalma, diplopi, gözde anormal hassasiyet

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın: Vertigo

Bilinmeyen: Ani sağırılık

Vasküler bozukluklar

Çok yaygın: Yüzde kızarma

Solunum, göğüs kafesi bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Yaygın: Bronşit (başka bir sebebe bağlı olduğu gösterilmedikçe), burun kanaması, rinit (başka bir sebebe bağlı olduğu gösterilmedikçe), öksürük, burun tıkanması

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Diyare, dispepsi

Yaygın: Gastrit (başka bir sebebe bağlı olduğu gösterilmedikçe), gastroenterit (başka bir sebebe bağlı olduğu gösterilmedikçe), gastroözofajiyel reflü, hemoroid, karın gerginliği, ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Saç dökülmesi, eritem, gece terlemeleri

Bilinmeyen: Döküntü

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik bozuklukları

Çok yaygın: Kol ve bacaklarda ağrı

Yaygın: Miyalji, sırt ağrısı

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın olmayan: Jinekomasti

Bilinmeyen: Priapizm, uzamış ereksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Yüksek ateş

Pazarlama Sonrası Deneyim

Pazarlama sonrası gözetimde, erkeklerde erektil disfonksiyon tedavisinde sildenafil alan hastalarda sıklığı “bilinmiyor” olarak gruplanan advers olaylar/reaksiyonlar şunlardır:

Göz bozuklukları: Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati, retinal vasküler tıkanıklık, görme alanı kusuru.

Kulak ve iç kulak bozuklukları: Ani sağırılık*

Deri ve deri altı doku bozuklukları: Deri döküntüsü

Üreme sistemi bozuklukları: Priapizm, uzun süreli ereksiyon

* Sildenafilli de içeren PDE5 inhibitörlerinin kullanımı ile pazarlama sonrası deneyimde ve klinik araştırma vakalarında küçük bir grup hastada işitmede ani azalma veya kayıp olduğu bildirilmiştir.

Pazarlama sonrasında, sildenafilin erektil disfonksiyonda kullanımı ile geçici ilişkili olarak miyokard enfarktüsü de dahil, kararsız anjina, ani kardiyak ölüm, ventriküler aritmi, serebrovasküler kanama, geçici iskemik atak, hipertansiyon ve hipotansiyon gibi ciddi kardiyovasküler olaylar bildirilmiştir. Bu hastaların hepsinde olmamakla birlikte, büyük kısmında önceden kardiyovasküler risk faktörleri mevcut bulunmaktadır. Olayların çoğunun cinsel aktivite sırasında veya cinsel aktiviteden kısa süre sonra meydana geldiği, az bir kısmının ise sildenafil kullanımından kısa bir süre sonra, cinsel aktivite olmaksızın ortaya çıktığı bildirilmiştir. Diğerlerinin sildenafil kullanımı ve cinsel aktiviteden sonraki saatlerde/günlerde olduğu rapor edilmiştir. Bu olayların doğrudan sildenafil, cinsel aktivite, hastanın altta yatan kardiyovasküler hastalığı, bu faktörlerin kombinasyonu ya da diğer faktörler ile ilgili olup olmadığına karar vermek olası değildir.

Sildenafil dahil bütün PDE5 inhibitörlerinin kullanımında, pazarlama sonrasında görme azalmasının ya da görme kaybının bir nedeni olan non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION) ender olarak bildirilmiştir. Hastaların çoğu düşük cup/disk oranı (kalabalık disk), 50 yaş üzerinde olmak, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi ve sigara kullanımı gibi risk faktörlerine sahiptir. PDE5 inhibitörleri kullanımı ile NAION arasında hiçbir nedensellik ilişkisi kurulmamıştır. Hekimler, daha önce NAION yaşamış hastalarla NAION riskinin artısını tartışmalıdırlar. Hastalara, ani görme kaybı durumunda hemen tıbbi yardım alması önerilmelidir.

Sildenafilin 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.

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

Tek doz gönüllü çalışmalarında, 800 mg'a kadar dozların neden olduğu advers reaksiyonlar daha düşük dozlarda görülene benzer olmuş ancak sıklık oranı ve şiddeti artmıştır. 200 mg tek dozda advers reaksiyonların (baş ağrısı, yüzde kızarma, baş dönmesi, dispepsi, burun tıkanıklığı, görme bozukluğu) sıklık oranı artmıştır.

Doz aşımı durumunda, standard destekleyici tedavi gerektiği şekilde uygulanmalıdır. Sildenafil plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığı ve idrarla atılmadığı için, renal diyalizin sildenafil klerensini hızlandırması beklenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Erektile disfonksiyonda kullanılan ilaçlar

ATC kodu: G04BE03

Sildenafil pulmoner arteriyel hipertansiyonun oral tedavisinde kullanılır.

Sildenafil, dokuda siklik guanozin monofosfat (cGMP) yıkımından sorumlu cGMP-spesifik fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enziminin güçlü ve selektif inhibitörüdür. Bu enzim penisteki korpus kavernozumunun yanı sıra pulmoner damar yatağında da bulunmaktadır. Böylelikle sildenafil vasküler düz kas hücrelerindeki cGMP'yi arttırarak, damar çeperinde gevşemeye neden olur. Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda sildenafil kullanımı pulmoner vasküler yatakta ve daha az oranda sistemik dolaşımda vazodilatasyona yol açabilir.

Yapılan *in vitro* çalışmalar sildenafilin PDE5 için seçici olduğunu göstermiştir. Sildenafilin PDE5 üzerindeki etkisi diğer bilinen tüm fosfodiesterazlara olan etkisinden daha fazladır. Retinadaki fototransdüksiyonda rol oynayan PDE6'ya oranla 10 kez selektiftir. PDE1'e karşı 80 kez ve PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9,10 ve 11'e karşı 700 kez daha selektiftir. Özellikle, PDE5'e karşı, kardiyak kontraktilitenin kontrolünde rol oynayan cAMP-spesifik fosfodiesteraz izoformu olan PDE3'den 4.000 kez daha selektiftir.

Sistemik hipertansiyonlu hastalarda günde üç kez 80 mg sildenafil ile gerçekleştirilen kronik tedavi sonrasında, sistolik ve diyastolik kan basıncında başlangıç değerinden ortalama değişim sırasıyla 9.4 mmHg ve 9.1 mmHg düşüş olmuştur. Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda günde üç kez 80 mg sildenafil ile gerçekleştirilen kronik tedavi sonrasında, kan basıncında daha az azalma gözlenmiştir (hem sistolik hem diastolik kan basıncında 2 mmHg'lik azalma). Önerilen günde üç kez 20 mg dozunda sistolik ve diyastolik basınçta azalma görülmemiştir.

Sağlıklı gönüllülerde 100 mg'a kadar sildenafilin tek oral dozlarının, EKG üzerinde klinik etkisi olmamıştır. Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalara günde üç kez 80 mg sildenafil ile gerçekleştirilen kronik dozlama sonrasında, EKG üzerinde klinik etkileri bildirilmemiştir.

Sildenafilin tek oral 100 mg dozunun hemodinamik etkisi hakkında ciddi koroner arter hastalığı olan (en az bir koroner arterin >%70 daralması) 14 hastada yapılan bir çalışmada, ortalama dinlenme sistolik ve diyastolik kan basıncı, başlangıç değerine göre sırasıyla %7 ve %6 oranlarında azalmıştır. Ortalama pulmoner sistolik kan basıncı %9 azalmıştır. Yapılan bu çalışmada sildenafilin kardiyak debi üzerine etkisi olmadığı ve daralmış koroner arterlerde kan akımını azaltmadığı görülmüştür.

Sildenafilin 100 mg dozunu takip eden 1. saatte Farnsworth-Munsell 100 renk testi ile bazı deneklerde renk ayırımında (mavi/yeşil) hafif ve geçici değişiklikler tespit edilmiş, dozu takiben 2. saatte etkiye rastlanmamıştır. Renk ayırımındaki değişikliğin PDE6 inhibisyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. PDE6, retinadaki fototransdüksiyon kaskadına katılan bir

enzimdir. Sildenafil görme keskinliği ya da kontrast duyarlılığı, elektroretinogram, intraoküler basınç, pupillometri üzerinde etkiye sahip değildir.

Belgelenmiş erken yaşa-bağlı maküler dejenerasyonu olan hastalarda küçük ölçekli (n=9), plasebo kontrollü bir çalışmada, sildenafil (tek doz, 100 mg) yapılan görme testlerinde (görme keskinliği, Amsler grid testi, trafik ışığı ile simule edilmiş renk ayrımı, Humphrey perimetresi ve fotostres) anlamlı bir değişikliğe sebep olmamıştır.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (PAH) erişkin hastalardaki etkililik

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma, primer pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (PAH), bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH ve konjenital kalp lezyonlarının ameliyatla düzeltilmesini takiben oluşmuş PAH'lı 278 hastada yapılmıştır. Hastalar şu dört tedavi grubundan birine rastgele dahil edilmiştir: plasebo, günde üç kez sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg ya da sildenafil 80 mg. 278 hastadan 277'si en az bir doz çalışma ilacı almıştır. Çalışma popülasyonu 68'i (%25) erkek ve 209'u (%75) kadın ortalama yaş 49 (aralık:18-81) idi ve başlangıçta 100 metre ile 450 metre (ort: 344 metre) arasında 6 dakikalık yürüyüş testi uygulanmıştır. Dahil edilen 175 hastaya (%63) primer pulmoner hipertansiyon, 84'üne (%30) bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH ve 18 (%7) hastaya konjenital kalp lezyonlarının ameliyatla düzeltilmesini takiben oluşmuş PAH teşhisi konmuştur. Çoğu hasta başlangıçta DSÖ fonksiyonel sınıf II (107/277,%39) veya III (160/277, %58) olarak; birkaç hasta sınıf I (1/277, %0.4) veya IV (9/277, % 3) olarak tanımlanmıştı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%45 veya sol ventrikül kasılma fraksiyonu <0.2 olan hastalar dahil edilmemiştir.

Antikoagülan, digoksin, kalsiyum kanal blokörü, diüretik ya da oksijen kombinasyonlarını da içerebilen tedaviye ek olarak hastalara sildenafil ya da plasebo verilmiştir. Prostatiklin, prostatiklin analogları ve endotelin reseptör antagonistlerinin kullanımına veya arginin takviyesine izin verilmemiştir. Daha önce bosentan tedavisinde başarılı olmayan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Primer etkinlik son noktası 12. haftada 6 dakikalık yürüme mesafesinde başlangıça oranla değişim idi. Sildenafilin tüm dozlarında 6 dakikalık yürüme mesafesinde plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir. Plasebo etkisi düzeltilmiş yürüme mesafesindeki artış sildenafil 20 mg, 40 mg ve 80 mg için sırasıyla 45 metre (p<0.0001), 46 metre (p<0.0001) ve 50 metre (p<0.0001) olmuştur. Sildenafil dozları arasında etkinlik açısından belirgin fark olmamıştır.

DSÖ fonksiyonel sınıf grupları açısından analiz edildiğinde, 20 mg doz grubunda 6 dakikalık yürüme mesafesinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir. DSÖ fonksiyonel sınıf

II'de ve III'te plasebo etkisi düzeltilmiş yürüme mesafesindeki artış sırasıyla 49 metre ($p=0.0007$) ve 45 metre ($p=0.0031$) olmuştur.

Dört haftalık tedavinin ardından yürüme mesafesinde farkedilebilir iyileşme olmuştur ve 8 ve 12. haftalarda bu etkinin korunduğu görülmüştür. Başlangıç yürüme mesafesi, etyoloji (primer ve bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon), DSÖ fonksiyonel sınıf, cinsiyet, ırk, bölge, ortalama pulmoner arteriyel basınç ve pulmoner vasküler dirence göre oluşturulan alt gruplarda sonuçlar genelde tutarlıydı.

Plasebo ile karşılaştırıldığında tüm sildenafil dozları ortalama pulmoner arter basıncında (mPAP) istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlamıştır. Plasebo etkisi düzeltilmiş tedavi günde 3 kez sildenafil 20 mg için - 2.7 mmHg ($p=0.04$) olmuştur. Sildenafil 20 mg ile test edilen diğer dozlar arasında etkililik açısından bir fark gözlenmemiştir. Günde 3 kez sildenafil 20 mg için pulmoner vasküler dirençteki başlangıça göre ortalama değişiklik -122 din.saniye/cm⁵ olmuştur. Sildenafil 20 mg için 12 haftada pulmoner vasküler dirençteki azalma yüzdesi (%11.2), sistemik vasküler dirençteki azalma yüzdesinden oran olarak fazladır. Sildenafilin mortalite üzerine etkisi bilinmemektedir.

Uzun Süreli Sağkalım Verisi

Pivotal çalışmada yaralan hastalar uzun süreli açık etiketli uzatma çalışmasına girmeye uygun bulundu. Pivotal çalışmada toplam 207 hasta sildenafil ile tedavi edildi ve hastaların uzun süreli sağkalım durumları minimum 3 yıl boyunca değerlendirildi. Bu toplulukta; 1, 2 ve 3 yıllık sağkalımlar için Kaplan-Meier tahminleri sırası ile %96, %91 ve % 82 idi. 1., 2. ve 3. yıllarda sağkalımlar başlangıçta DSÖ fonksiyonel sınıf II hastalarında sırasıyla %99, %91 ve %84; DSÖ fonksiyonel sınıf III hastalarında sırasıyla %94, %90 ve %81 idi.

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonlu (PAH) erişkin hastalardaki etkililik (epoprostenol ile birlikte kullanıldığında)

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma, intravenöz epoprostenol ile stabilize edilmiş PAH'lı 267 hastada yapılmıştır. PAH hastaları primer pulmoner hipertansiyon (212/267, %79) ve bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH (55/267) hastalarından oluşmaktadır. Çoğu hasta başlangıçta DSÖ fonksiyonel sınıf II (68/267, %26) veya III (175/267, %66); daha az sayıda hasta ise sınıf I (3/267, %1) veya IV (16/267, %6)'de; birkaç hastanın (5/267, %2) ise DSÖ fonksiyonel sınıfı bilinmiyordu. Hastalar intravenöz epoprostenol ile kombine kullanımdayken rastgele plasebo veya sildenafil (günde üç kez, 20 mg'dan başlayıp 40 mg ve sonra 80 mg ile sabit titrasyon) grubuna alınmıştır.

Primer etkinlik son noktası 16. haftada 6 dakikalık yürüme mesafesinde başlangıça oranla değişim idi. 6 dakikalık yürüme mesafesinde plaseboya kıyasla sildenafilin istatistiksel olarak

anlamalı faydası olmuştur. 16. haftada başlangıca kıyasla ortalama değişim sildenafil grubu için 30.1 m, plasebo grubu için 4.1 m'dir. Plasebo etkisi düzeltilmiş fark 26.0 m (% 95 güven aralığı: 10.8, 41.2) ($p=0.0009$). Başlangıç yürüme mesafeleri ≥ 325 metre olan hastalar için, tedavi etkisi sildenafil lehine 38.4 metre başlangıç yürüme mesafesi < 325 metre olan hastalar için tedavi etkisi plasebo lehine 2.3 metre olmuştur. Primer PAH'u olan hastalar için, tedavi etkisi 31.1 olurken; bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili PAH hastalarında 7.7 olmuştur. Bu randomizasyon alt gruplarının sonuçları arasındaki fark, örneklem büyüklüğü nedeniyle şans eseri yükselmiş olabilir.

Sildenafildeki hastalarda ortalama pulmoner arter basıncında (mPAP) plasebodakilere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlanmıştır. Plasebo etkisi düzeltilmiş ortalama tedavi etkisi - 3.9 mmHg olarak sildenafil lehine (% 95 güven aralığı: -5.7, - 2.1) ($p=0.00003$) gözlenmiştir.

Klinik Kötüleşmede Gecikme

Sildenafil ile tedavi plasebo ile karşılaştırıldığında, Kaplan Meier (K-M) tahminleri plasebo hastalarının bir olay yaşamasının 3 kat daha muhtemel olduğunu gösterir şekilde, PAH'ın klinik kötüleşmesine kadar olan zamanı geciktirmiştir ($p=0.0074$) (Bkz. Tablo 2). Klinik kötüleşmeye kadar olan zaman, randomizasyondan bir klinik kötüleşme olayının (ölüm, karaciğer nakli, bosentan tedavisine başlanması, veya epoprostenol tedavisinde bir değişiklik gerektiren klinik gerileme) ilk oluşumuna kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Sildenafil grubundaki 8 hastaya kıyasla (%6.0) plasebo grubunda 23 hasta (%17.6) klinik kötüleşme göstermiştir.

Tablo 2: Klinik Kötüleşme		
	Plasebo (N = 131)	Sildenafil (N = 134)
Klinik Kötüleşme Olayı gözlenen hasta sayısı n %	23 (17.6)	8 (6.0)
Kötüleşen Oranı (K-M tahminleri) %95 Güven Aralıkları	0.187 (0.12 – 0.26)	0.062 (0.02 – 0.10)

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Sildenafil hızla emilir. Açlık durumunda maksimum plazma konsantrasyonları oral alımı takiben 30-120 dakika sonra gözlenir (ortalama 60 dakika). Mutlak oral biyoyararlanımı

%41'dir (aralık: %25-63). Sildenafil 20-40 mg arasındaki dozlarda günde üç kez kullanıldığında, EAA ve Cmaks değerleri, dozla orantılı olarak artar. Ancak günde üç kez 80 mg kullanıldığında, sildenafil plazma seviyesinde gözlenen artış dozla orantılı artıştan daha fazladır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında, sildenafilin oral biyoyararlanımı günde üç kez 80 mg kullanıldıktan sonra ortalama düşük dozlara göre %43 (% 90 güven aralığı : %27-%60) daha yüksektir.

Sildenafil yemeklerle birlikte alındığında absorpsiyon hızı, Tmaks'da ortalama 60 dakikalık bir gecikme ve Cmax'da ise ortalama %29'luk bir azalma ile düşer. Ancak absorpsiyon miktarı anlamlı olarak etkilenmemiştir (EAA'da %11 düşme).

Dağılım:

Sildenafilin kararlı durumdaki ortalama dağılım hacmi (Vss) 105 L'dir ve bu dokulara dağılımı gösterir. Günde üç kez 20 mg'lık oral dozların ardından, kararlı durumdaki sildenafilin ortalama maksimum total plazma konsantrasyonu yaklaşık 113 ng/mL'dir. Hem sildenafil hem de dolaşımdaki en önemli N-desmetil metaboliti yaklaşık %96 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Proteinlere bağlanma total ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır.

Biyotransformasyon:

Sildenafilin klerensinden sorumlu başlıca hepatik mikrozomal enzimler CYP3A4 (ana yol) ve CYP2C9'dur (yan yol). Dolaşımdaki major metabolit, sildenafilin N-demetilasyonundan kaynaklanır. Bu metabolit sildenafilin fosfodiesteraz seçiciliğine benzer bir seçiciliğe sahiptir ve PDE5'e gösterdiği *in vitro* etki gücü, sildenafilin gösterdiğinin yaklaşık % 50'si kadardır. Sağlıklı gönüllülerde, bu metabolitin plazma konsantrasyonları sildenafil için görülenin % 40'ı kadardır. N-desmetil metaboliti daha sonra yaklaşık 4 saatlik bir terminal yarılanma ömrü ile metabolize olur. Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda, UK- 103,320'nin sildenafille oranı daha yüksektir. N-desmetil metabolitin plazma konsantrasyonları, günde üç kez 20 mg sildenafil dozundan sonrakinin %72'si kadardır (%36 sildenafilin farmakolojik etkilerine katkıya transferi). Etkinliğe sonraki etkisi bilinmemektedir.

Eliminasyon:

Sildenafilin total vücut klerensi 41 L/saattir ve buna bağlı olarak terminal faz yarılanma ömrü 3-5 saattir. Oral ya da intravenöz uygulamadan sonra, sildenafil büyük oranda dışkıyla (uygulanan oral dozun yaklaşık %80'i) ve daha düşük ölçüde de idrarla (uygulanan oral dozun yaklaşık %13'ü) metabolit olarak atılır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Sildenafil günde üç kez oral uygulanması ile, 20-40 mg doz aralığında EAA ve C_{maks} dozla orantısal olarak artmıştır. Günde üç kez 80 mg'lık oral dozları takiben, plazma sildenafil değerlerinde doz orantısallıktan daha fazla bir artış gözlenmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

Sağlıklı yaşlı gönüllülerde (≥ 65 yaş) sildenafil klerensindeki azalmaya bağlı olarak, plazma sildenafil ve N-desmetil metabolitinin konsantrasyonları, daha genç gönüllülerdeki (18-45 yaş) konsantrasyondan yaklaşık %90 oranında daha yüksek bulunmuştur. Plazma proteinlerine bağlanma yaşıyla ilgili farklılık gösterdiğinden, sildenafilin serbest plazma konsantrasyonundaki artış yaklaşık %40 kadardır .

Böbrek yetmezliği:

Hafif-orta şiddette böbrek bozukluğu bulunan hastalarda (kreatinin klerensi = 30-80 mL/dak) 50 mg'lık tek oral dozun ardından sildenafilin farmakokinetik özellikleri değişmemiştir. Ağır böbrek yetmezliği olan gönüllülerde (kreatinin klerensi < 30 mL/dak) sildenafil klerensinin azalması, böbrek yetmezliği olmayan aynı yastaki gönüllülerle karşılaştırıldığında EAA ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla %100 ve % 88 artışa yol açmıştır. N-desmetil metabolitinin EAA ve C_{maks} değerleri, ağır böbrek yetmezliği olan bireylerde böbrek fonksiyonu normal olan bireylere kıyasla sırasıyla %200 ve %79 oranında belirgin olarak artmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta şiddette hepatik sirozu bulunan hastalarda (Child-Pugh sınıf A ve B) sildenafil klerensinin azalmasına bağlı olarak, karaciğer bozukluğu olmayan aynı yastaki gönüllülerle karşılaştırıldığında, EAA (%85) ve C_{maks} (%47) değerleri artmıştır. N-desmetil metabolitinin EAA ve C_{maks} değerleri, hepatik sirozu olan bireylerde karaciğer fonksiyonu normal olan bireylere kıyasla sırasıyla %154 ve %87 oranında belirgin olarak artmıştır. Ağır karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) bulunan hastalarda sildenafilin farmakokinetik özellikleri çalışılmamıştır.

Popülasyon farmakokinetiği analizi:

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda araştırılan günde üç kez 20 mg-80 mg doz aralığında, ortalama kararlı durum konsantrasyonları sağlıklı gönüllülere kıyasla %20 - %50 daha fazla olmuştur. C_{min} değeri sağlıklı gönüllülere kıyasla iki misli olmuştur. Her iki bulgu, pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda sildenafilin sağlıklı gönüllülere kıyasla daha düşük klerens ve/veya daha yüksek oral biyoyararlanımı olduğunu öne sürmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Güvenlilik farmakolojisi ile ilişkili konvansiyonel çalışmalar, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenite potansiyeli, fertilité, embroyonal/fetal gelişim ve reproduktif toksisite konusunda gerçekleştirilen pre-klinik çalışmalarda, insanlar için tehlikeli özel bir durum görülmemiştir.

Pre- ve postnatal dönemde 60 mg/kg sildenafil ile tedavi edilen sıçan yavrularında, günde üç kez 20 mg ile insanda beklenenin yaklaşık 50 katı maruziyet durumunda, doğan yavru sayısında azalma, birinci günde düşük yavru ağırlığı, 4 gün sağkalımda düşüş gözlenmiştir. Bu etkiler, klinik kullanım ile görülmesi pek muhtemel olmayan, insan maruziyetinin maksimumunu yeterince geçecek kadar değerlendirilen maruziyetlerde gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kroskarmelloz Sodyum

Kalsiyum hidrojen fosfat

Avisel pH 102

Magnezyum stearat

Opadry II OY-L-20906 Blue içeriği*

*İçeriği:

- Laktoz monohidrat
- Hipromelloz
- Titanyum dioksit (E171)
- Makrogol
- FD&C Mavi #2/İndigo karmin alüminum lak (E132)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

90 film kaplı tablet içeren PVC/PVDC/Aluminyum folyo blister ambalajda, karton kutuda ve hasta kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: info@celtisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

246/7

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.11.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ