

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RETOMİN 20 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Sildenafil sitrat 28,1 mg (20 mg sildenafil eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Oral uygulama için 20 mg sildenafil içeren, yuvarlak, bombeli, beyaz film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RETOMİN, egzersiz yeteneğini geliştirmek ve klinik kötüleşmeyi geciktirmek için yetişkinlerde pulmoner arteriyel hipertansiyonun (PAH) (WHO Grup I) tedavisinde endike bir fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörüdür. Etkinliği gösteren çalışmalar kısa süreli (12-16 hafta) ve ağırlıklı olarak NYHA sınıflaması II-III belirtilerine sahip hastaların dahil edildiği çalışmalardır. Etiyolojiler idiyopatik (%71) ya da bağ dokusu hastalığı bağlantılıdır (%25).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, pulmoner arteriyel hipertansiyon konusunda uzman klinisyen tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

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 kadar doz azaltılması düşünülebilir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh sınıfı A ve B) başlangıç dozunun ayarlanması gerekli değildir. Ancak tedavi iyi tolere edilmediğinde dikkatlice fayda/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra günde iki kez 20 mg'a kadar doz azaltılması düşünülebilir.

Ağır karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıfı C) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

Sildenafilin çocuklardaki etkililik ve güvenliliğini gösteren yeterli veri olmadığından 18 yaş altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. Pulmoner hipertansiyonlu çocuklarda yapılmış olan çalışmada, sildenafil kullanan az sayıdaki çocukta mortalitenin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu nedenle çocuk hastalarda kullanılmaması önerilir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlaması gerekli değildir. 6 dakikalık yürüme mesafesi sonrası yapılan ölçümler ile saptanan 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). En güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile sildenafil kullanımı için Bölüm 4.3'e bakınız.

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 düşünülmelidir. Sona erdirme döneminde daha yakından takip tavsiye edilmektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

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

Sildenafil de dahil olmak üzere PDE5 inhibitörlerinin riosigat gibi guanilat siklaz uyarıcıları ile birlikte kullanılması, semptomatik hipotansiyona yol açma potansiyelinden dolayı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5).

En güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile (ketokonazol, itrakonazol, ritonavir gibi) birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5).

RETOMİN non-arteritik anterior iskemik optik nöropatiden (NAION) dolayı bir gözünde görme kaybı olan hastalarda, bu episodun önceki fosfodiesteraz PDE5 inhibitörü maruziyetine bağlı olup olmadığına bakılmaksızın kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4).

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 bu hasta gruplarında kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ağır pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarında (fonksiyonel sınıf IV) RETOMİN'in etkililiği gösterilmemiştir. Klinik durumun kötüleşmesi halinde, hastalığın ağır basamağında önerilen tedaviler (epoprostenol gibi) düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.2). Pulmoner arteriyel hipertansiyonun fonksiyonel sınıflandırmaya göre sınıf I olan hastalarda sildenafilin fayda/risk dengesi belirlenmemiştir.

Sildenafil ile yapılan çalışmalar; pulmoner arteriyel hipertansiyonun primer (idiopatik), bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili veya konjenital kalp rahatsızlıkları ile ilişkili formlarında yapılmıştır (Bkz. Bölüm 5.1). Sildenafilin PAH'un diğer formlarında kullanımı önerilmemektedir.

Sildenafilin çocuklardaki etkililik ve güvenliliğini gösteren yeterli veri olmadığından 18 yaş altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. Pulmoner hipertansiyonlu çocuklarda yapılmış olan çalışmada, sildenafil kullanan az sayıdaki çocukta mortalitenin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu nedenle çocuk hastalarda kullanılmaması önerilir.

Retinitis pigmentosa

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.

Vazodilatör etki

Hekimler sildenafil reçete ederken; ortostatik hipotansiyon, sıvı kaybı, ciddi sol ventrikül çıkış tıkanıklığı ya da otonom disfonksiyon gibi alta yatan rahatsızlıkları olan hastaların sildenafilin hafif ila orta şiddette vazodilatör tesirlerinden etkilenebileceğini dikkatle göz önünde bulundurmalarıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Kardiyovasküler risk faktörleri

Erektile disfonksiyon tedavisi için kullanıldığında pazarlama sonrası deneyimde, miyokard enfarktüsü, kararsız anjina, ani kardiyak ölüm, ventriküler aritmi, serebrovasküler hemoraji, geçici iskemik atak, hipertansiyon ve hipotansiyonu içeren sildenafil kullanımı ile geçici olarak ilişkili ciddi kardiyovasküler olaylar bildirilmiştir. Bu hastaların hepsinde olmasa da çoğunluğunda zaten kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunduğu saptanmıştır. Bu olayların çoğunun cinsel aktivite sırasında veya hemen sonrasında ve birkaçının cinsel aktivite olmaksızın sildenafil kullanımından hemen sonra oluştuğu gözlenmiştir. Bu olayların direkt bu faktörlere veya diğer faktörlere bağlı olup olmadığını tespit etmek mümkün değildir.

Priapizm

Penisinde anatomik deformasyon olan hastalarda (örn. açılanma, kavernoza fibrozis ya da Peyronie hastalığı) ya da priapizme yatkınlığı arttırabilecek bozukluğu olan hastalarda (örn.

arak hücre anemisi, multipl miyelom, lösemi) sildenafil kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

Pazarlama sonrası deneyimde sildenafil kullanımıyla uzamış ereksiyon ve priapizm rapor edilmiştir. 4 saatten uzun süren ereksiyon olduğunda hasta acilen medikal yardım almalıdır. Priapizm hemen tedavi edilmezse, penis doku hasarı ve kalıcı potens kaybı ile sonuçlanabilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Orak hücre anemisi olan hastalarda vazo-oklüzif krizler

Orak hücre anemisine sekonder, pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda sildenafil kullanılmamalıdır. Bir klinik çalışmada hastaneye yatış gerektiren, vazo-oklüzif krizlerin, sildenafil alanlarda plasebo alanlara göre bu çalışmanın erken sonlandırılmasına neden olacak şekilde daha yaygın olduğu bildirilmiştir.

Görüş ile ilgili olaylar

Sildenafil ve diğer PDE5 inhibitörlerinin kullanımı ile bağlantılı olarak görüş bozuklukları vakaları rapor edilmiştir.

Alfa blokörler

Alfa adrenerjik reseptör blokörü tedavisi uygulanan hastalarda eşzamanlı sildenafil kullanımı, duyarlı kişilerde semptomatik hipotansiyona neden olabileceğinden dikkatli olunması önerilir (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.

Kanama bozuklukları

İnsan trombositlerinde gerçekleştirilen çalışmalarda sildenafilin sodyum nitroprusiyatın anti-agregan etkisini *in vitro* olarak güçlendirdiği görülmüştür. Sildenafil kanama hastalıkları ya da aktif peptik ülseri olan hastalarda kullanımı hakkında güvenilirlik bilgisi bulunmamaktadır. Bu nedenle, sildenafil bu hastalara sadece fayda/risk değerlendirmesinden sonra dikkatle verilmelidir.

K vitamini antagonistleri

Özellikle bağ dokusu hastalığına bağlı olarak gelişen arteriyel hipertansiyonu olan ve K vitamini antagonisti kullanmakta olan hastalarda sildenafille başladığında, kanama riskinin artması söz konusu olabilir.

Veno-oklüzif hastalık

Pulmoner veno-oklüzif hastalıkla ilişkili pulmoner hipertansiyonu olanlarda sildenafil kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, bu hastalarda vazodilatörlerin (başlıca prostasiklin) kullanımı ile 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.

Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION)

Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (sildenafil, tadalafil, vardenafil) kullanmakta olan, özellikle yaşlı, kan viskozitesi artmış hastalarda veno-oklüzif oküler yan etki (arteritik olmayan anterior iskemik optik nöropati) riski artmaktadır. Herhangi bir ani görüş bozukluğu durumunda tedavi hemen durdurulmalı ve alternatif bir tedavi düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.3).

Kontrendikasyonlar).

Sildenafil bosentan ile kullanılması

Halihazırda bosentan tedavisi alan hastalarda sildenafil etkinliği kesin olarak gösterilmemiştir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Diğer PDE5 inhibitörleri ile birlikte kullanılması

PAH hastalarında sildenafilin, Viagra'nın da dahil olduğu diğer PDE5 inhibitörleri ile birlikte kullanımında etkinliği ve güvenliliği çalışılmamıştır ve birlikte kullanım önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

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) izoformlarından 3A4 (ana metabolik yol) ve 2C9 (minör metabolik yol) aracılık eder. Bu nedenle adı geçen izoenzimleri inhibe eden ilaçlar, sildenafilin klerensini azaltabilir ve bu izoenzimleri indükleyen ilaçlar sildenafil klerensini artırabilir. Doz önerileri için bölüm 4.2 ve 4.3'e bakınız.

In vivo çalışmalar

Oral sildenafilin intravenöz epoprostenol ile birlikte kullanımı değerlendirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon için kullanılan diğer tedavilerle (örn. ambrisentan, iloprost) birlikte sildenafil uygulanmasının etkinlik ve güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, birlikte uygulama durumunda dikkat edilmesi gerekir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında sildenafilin diğer PDE5 inhibitörleri ile birlikte uygulanmasının etkinlik ve güvenliliği çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon klinik çalışma verilerinin popülasyon farmakokinetik analizi ile sildenafil, CYP3A4 substratlarıyla ve CYP3A4 substratı ile beta 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 arttırmıştır. Bu konsantrasyon aralığı, özel olarak CYP3A4 inhibitörleri için tasarlanmış ilaç etkileşim çalışmalarındaki sildenafil maruziyetindeki artışı 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.

Bosentanın stabil bir dozuna (günde iki kez 62.5 mg – 125 mg) eklendiğinde günde üç kez 20 mg oral sildenafil uygulamasının etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek için yapılan 12 haftalık bir çalışmayı da içeren klinik çalışmalarda yetişkin PAH hastalarından elde edilen sildenafil verilerinin değerlendirildiği bir popülasyon farmakokinetik analizi, sağlıklı gönüllülerde gözlenenlere benzer şekilde bosentan ile birlikte uygulamada sildenafil maruziyetinde bir azalma olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

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 4.3).

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.

100 mg'lık tek doz sildenafil, orta düzeyde 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. Sağlıklı erkek gönüllülerde uygulanan azitromisin (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. Doz ayarlaması gerekli değildir. Sitokrom P450 inhibitörü ve 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 itrakonazol 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. Sakonavir/eritromisin) arasında bir etki göstermesi beklenmektedir, maruziyette 7 kat artış varsayılmaktadır. Bu nedenle CYP3A4 inhibitörlerinin kullanımında doz ayarlaması tavsiye edilir (Bkz. Bölüm 4.4.).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında yapılan popülasyon farmakokinetiği analizleri, beta 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 fakat sildenafil ile greylfurt suyunun birlikte kullanılması önerilmemektedir.

Antasidlerin (magnezyum hidroksit/aluminyum 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.

Sildenafilin atorvastatin maruziyeti üzerinde önemli bir etkisi yoktur (EAA'da %11 artış), bu da sildenafilin 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 zamanındaki 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 ve bosentanın Cmaks değerinde %42 oranında artışa yol açmıştır (Bkz. Bölüm 4.2). Bosentan tedavisi alan (günde iki kez 62.5 mg – 125 mg) yetişkin PAH hastalarında yapılan bir çalışmada elde edilen verilerin değerlendirildiği bir popülasyon farmakokinetik analizinde, birlikte kararlı duruma ulaşacak sildenafil uygulamasının (günde üç kez 20 mg) bosentan EEA'sında bir artışa (%20 (%95 GA: 9.8 ila 30.8)) neden olduğunu göstermiştir. Bu artış sağlıklı gönüllülerde günde üç kez 80 mg sildenafil ile birlikte uygulandığında gözleneneye göre daha düşük değerdedir (Bkz.

Bölüm 4.4 ve 5.1).

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 sakonavirin (bir CYP3A4 substratı ve inhibitörüdür), 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).

Riosiguat: Preklinik çalışmalar PDE5 inhibitörlerinin riosiguat ile birlikte kullanılmasının sistemik kan basıncı düşürücü etkisine ilave etkisi olduğunu göstermiştir. Klinik çalışmalarda, riosiguatın PDE5 inhibitörlerinin hipotansif etkisini arttırdığı gösterilmiştir. Çalışılan popülasyonlarda bu kombinasyonun faydalı bir klinik etkisi olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunamamıştır. Sildenafil de dahil olmak üzere, PDE5 inhibitörlerinin riosiguat ile birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

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.

Çocuk doğurma potansiyelbulunan kadınlarda ayrıca uygun bir kontrasepsiyon uygulanmıyorsa; RETOMİN kullanımı önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

Sildenafilin gebe kadınlarda kullanımı konusunda yeterli veri yoktur.

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

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

Laktasyon dönemi

Emziren kadınlarda iyi ve yeterli kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Bir emziren kadından elde edilen veriler, sildenafil ve onun aktif metaboliti N-desmetilsildanafilin çok düşük seviyelerde anne sütüne atıldığını göstermektedir. Emzirilen bebeklerde görülen yan etki ile ilgili herhangi bir klinik veri mevcut değildir, ancak alınan miktarların herhangi bir yan etkiye neden olması beklenmemektedir. Reçeteleyen hekimler annenin sildenafil için klinik ihtiyacını ve anne sütü ile beslenen çocukta olabilecek herhangi bir olumsuz etkiyi dikkatle değerlendirmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Klinik dışı veriler; fertilite üzerine konvansiyonel çalışmalara dayanarak insanlar için özel bir risk göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RETOMİN'in araç ve makine kullanımı üzerinde orta derecede etkisi vardır.

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde sildenafilin plasebo kontrollü pivotal çalışmasında, toplam 207 hasta günde üç kez 20 mg, 40 mg ve 80 mg günlük dozlarla tedavi edilmiş, 70 hastaya ise plasebo uygulanmıştır. Tedavi süresi 12 hafta sürmüştür. 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, 40 mg ve 80 mg önerilen dozda tedavinin genel olarak kesilme sıklığı plasebo (%2.9) ile karşılaştırıldığında sırasıyla %2.9, %3 ve %8.5 olmuştur. Pivotal çalışmada tedavi edilen 277 hastadan 259'u 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 sürmüştür. Sildenafil/epoprostenol ile tedavi edilen hastalarda advers etkilere bağlı olarak tedavinin genel olarak kesilme sıklığı %5.2, plasebo/epoprostenol ile tedavi edilen hastalarda %10.7 oranında olmuştur. Son zamanlarda bildirilen 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 baş ağrısı, yüz kızarması, ekstremitte ağrısı ve ödem gibi bilinen advers etkiler plasebo/epoprostenol ile tedavi edilen hastalara oranla daha sık bildirilmiştir. 242 hasta başlangıç çalışmasını tamamlayıp uzun süreli uzatma çalışmasına katılmıştır. Günde 3 kez 80 mg'a kadar dozlar uygulanmış ve 3 yıl sonunda tedavideki 133 hastanın %68'i günde 3 kez sildenafil 80 mg kullanıyordu.

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 $>1\%$ 'inde görülen ve sildenafil kullanımında daha sık (fark $>1\%$) karşılaşılan advers reaksiyonlar, sınıf ve sıklık gruplandırmasına (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) göre aşağıda listelenmiştir. Her sıklık gruplamasında, yan etkilerin ciddiyeti azalan sırayla gösterilmiştir.

Pazarlama sonrası deneyimden gelen raporlar italik gösterilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın : Sellülit, influenza, bronşit, sinuzit, rinit, gastroenterit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın : Anemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın : Sıvı retansiyonu

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın : Uykusuzluk, anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş ağrısı

Yaygın : Migren, tremor, parestezi, yanma hissi, hipoestezi

Göz hastalıkları

Yaygın	: Retinal hemoraji, görme bozukluğu, bulanık görme, fotofobi, kromatopsi, siyanopsi, göz iritasyonu, gözde kızarıklık
Yaygın olmayan	: Görme keskinliğinde azalma, diplopi, gözde anormal hassasiyet
Bilinmiyor	: Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION)*, retinal vasküler tıkanıklık*, görme alanı kusuru*

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın	: Vertigo
Bilinmiyor	: Ani sağırılık

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın	: Yüzde kızarma
Bilinmiyor	: Hipotansiyon

Solunum, göğüs kafesi bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın	: Burun kanaması, öksürük, burun tıkanması
--------	--

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın	: Diyare, dispepsi
Yaygın	: Gastrit, gastroözofajiyel reflü hastalığı, hemoroid, karın gerginliği, ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın	: Saç dökülmesi, eritem, gece terlemeleri
Bilinmiyor	: Döküntü

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın	: Kol ve bacaklarda ağrı
Yaygın	: Miyalji, sırt ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan	: Hematüri
----------------	------------

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan	: Penil hemoraji, hematospermi, jinekomasti
Bilinmiyor	: Priapizm, uzamış ereksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın	: Yüksek ateş
--------	---------------

*Bu yan etkiler erkek erektil disfonksiyon tedavisi için sildenafil alan hastalarda 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'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

Etki mekanizması

Sildenafil, dokuda sıklık 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.

Farmakodinamik etkiler

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 olarak anlam ifade eden bir etkisi olmamıştır. Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalara günde üç kez 80 mg sildenafil ile gerçekleştirilen kronik dozlama sonrasında, EKG üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki 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 bu etkiye rastlanmamıştır. Renk ayırımındaki değişikliğin PDE6 inhibisyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. PDE6, retinadaki fototransdüksiyon kaskadına katılan bir enzimdir. Sildenafil görme keskinliği ya da kontrast duyarlılığı, elektoretinogram, 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.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu 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 WHO 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 tanımlanmıştır. 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 etkililik sonlanım noktası 12. haftada 6 dakikalık yürüme mesafesinde başlangıçta 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 etkililik açısından belirgin fark olmamıştır. Başlangıç 6 dakikalık yürüme mesafesi <325 metre olan hastalar için yüksek dozlarda artmış etkililik gözlenmiştir (plasebo etkisi düzeltilmiş gelişmeler günde 3 kez 20 mg, 40 mg ve 80 mg dozlar için sırasıyla 58 metre, 65 metre ve 87 metre olmuştur).

WHO fonksiyonel sınıf grupları açısından analiz edildiğinde, 20 mg doz grubunda 6 dakikalık yürüme mesafesinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir. WHO 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, etiyoloji (primer ve bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon), WHO fonksiyonel sınıf, cinsiyet, ırk, bölge, ortalama pulmoner arteriyel basınç ve pulmoner vasküler dirence göre oluşturulan altgruplarda sonuçlar genelde tutarlıydı.

Plasebo ile karşılaştırıldığında tüm sildenafil dozları ortalama pulmoner arter basıncında (mPAP) ve pulmoner vasküler dirençte (PVR) istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlamıştır. Plasebo etkisi düzeltilmiş tedavi günde 3 kez sildenafil 20 mg, 40 mg ve 80 mg için sırasıyla -2.7 mmHg (p=0.04), -3.0 mmHg (p=0.01) ve -5.1 mmHg (p<0.0001) olmuştur. PVR ile plasebo etkisi düzeltilmiş tedavi etkileri; günde 3 kez sildenafil 20 mg, 40 mg ve 80 mg sildenafil için sırasıyla -178 din.saniye/cm⁵ (p=0.0051), -195 din.saniye/cm⁵ (p=0.0017) ve -320 din.saniye/cm⁵ (p<0.0001) olmuştur. Günde 3 kez 20 mg, 40 mg ve 80 mg sildenafil için 12 haftada pulmoner vasküler dirençteki azalma yüzdesi (%11.2, %12.9, %23.3), sistemik vasküler dirençteki azalma yüzdesinden (%7.2, %5.9, %14.4) oran olarak fazladır. Sildenafil mortalite üzerine etkisi bilinmemektedir.

12 haftada plasebo (%7) ile karşılaştırıldığında, günde 3 kez 20 mg, 40 mg ve 80 mg'lık her bir sildenafil dozunu alan hastalar yüzde olarak daha yüksek oranda (sırasıyla %28, %36 ve %42'si) en az bir WHO fonksiyonel sınıfında iyileşme göstermiştir. Sırasıyla olasılık oranları 2.92 (p=0.0087), 4.32 (p=0.0004) ve 5.75 (p<0.0001) olmuştur.

Uzun Süreli Sağkalım Verisi

Pivotal çalışmada yeralan 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 WHO fonksiyonel sınıf II hastalarında sırasıyla %99, %91 ve %84; WHO 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, %21) hastalarından oluşmaktadır. Çoğu hasta başlangıçta WHO 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 WHO fonksiyonel sınıfı bilinmiyordu. Hastalar intravenöz epoprostenol ile kombine kullanımdayken rastgele olarak plasebo veya sildenafil (günde üç kez, 20 mg'dan başlayıp 40 mg ve sonra 80 mg ile sabit titrasyon) grubuna alınmıştır.

Primer etkililik sonlanım noktası 16. haftada 6 dakikalık yürüme mesafesinde başlangıca oranla değişim idi. 6 dakikalık yürüme mesafesinde plaseboya kıyasla sildenafilin istatistiksel olarak anlamlı faydası olmuştur. Sildenafil lehine 26.0 metrelik plasebo etkisi düzeltilmiş ortalama bir artış (%95 güven aralığı: 10.8, 41.2) (p=0.0009) gözlenmiştir. 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.

Sildenafil kullanmakta olan hastalarda ortalama pulmoner arter basıncında (mPAP) plasebo grubundakilere 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 kötüleşmeye kadar olan zaman, randomizasyonun yapıldığı andan klinik tabloda bir kötüleşme olayının (ölüm, karaciğer nakli, bosentan tedavisine başlanması veya epoprostenol tedavisinde bir değişiklik gerektiren klinik gerileme) gerçekleştiği zamana kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Sildenafil ile tedavi, PAH'ın klinik kötüleşmesine kadar olan zamanını plasebo ile karşılaştırıldığında belirgin olarak geciktirmiştir ($p=0.0074$). Sildenafil grubundaki 8 hastaya kıyasla (%6.0) plasebo grubunda 23 hasta (%17.6) klinik kötüleşme göstermiştir.

Epoprostenol tedavi zemininde sildenafilin uzun dönemli sağkalım verisi Epoprostenol ekleme tedavisi çalışmasına alınan hastalar; bir uzun dönem açık etiketli uzatma çalışmasına katılmak için uygun bulunanlardan oluşmaktaydı. 3 yılda hastaların %68'i günde 3 kez 80 mg kullanıyorlardı. İlk çalışmada toplam 134 hasta sildenafil ile tedavi edilmişti ve bu hastaların uzun dönem sağkalım durumu en az 3 yıl değerlendirildi. Bu popülasyonda 1, 2 ve 3 yıllık beklenen Kaplan-Meier sağkalımları sırasıyla %92, %81 ve %74 olmuştur.

PAH'lı hastalarda etkililik ve güvenilirlik (bosentan ile birlikte kullanıldığında)

En az üç aylık bir periyot boyunca bosentan tedavisi almış klinik olarak stabil olan PAH'lı (WHO Fonksiyonel Sınıf II ve III) 103 hastada randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Çalışmadaki PAH hastaları, primer PAH ve bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili PAH hastalarını içermiştir. Hastalar bosentan (günde iki kez 62.5 mg – 125 mg) ile birlikte plasebo veya sildenafille (günde üç kez 20 mg) randomize edilmiştir. Primer etkililik sonlanım noktası 6 dakikalık yürüme mesafesinde 12. haftada başlangıca göre olan değişimdir. Sonuçlar, sildenafil (günde üç kez 20 mg) ve plasebo ile gözlenen ortalama değişimlerde belirgin bir fark olmadığını (sırasıyla 13.62 m (%95 GA: -3.89 ila 31.12) ve 14.08 m ((%95 GA: -1.78 ila 29.95)) göstermiştir.

Primer PAH ve bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili PAH olan hastalarda 6 dakikalık yürüme mesafesinde farklılıklar gözlenmiştir. Primer PAH olan hastalarda (67 hasta) sildenafil ve plasebo grupları için başlangıca göre ortalama değişimler sırasıyla 26.39 m (%95 GA: 10.70 ila 42.08) ve 11.84 m (%95 GA: -8.83 ila 32.52) olmuştur. Bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili PAH olan hastalarda (36 hasta) ise sildenafil ve plasebo grupları için başlangıca göre ortalama değişimler sırasıyla -18.32 m (%95 GA: -65.66 ila 29.02) ve 17.50 m (%95 GA: -9.41 ila 44.41) olmuştur.

Toplamda, gözlenen yan etkiler iki tedavi grubu (sildenafil ile bosentana kıyasla tek başına bosentan) arasında genel olarak benzer olmuştur ve sildenafilin tek başına kullanımındaki bilinen güvenilirlik profili ile uyumludur (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Sildenafil gastrointestinal sistemden hızla emilir. Açlık durumunda maksimum plazma konsantrasyonları oral alımı takiben 30-120 dakika sonra gözlenir (t_{maks} ortalama 60 dakika).

Mutlak oral biyoyararlanımı %41'dir (aralık: %25-63). Sildenafil 20-40 mg arasındaki dozlarda günde üç kez kullanıldığında, EAA ve C_{maks} 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 düşük dozlara göre ortalama %43 (%90 güven aralığı : %27-%60) daha yüksektir.

Sildenafil yemeklerle birlikte alındığında absorpsiyon hızı, t_{maks} 'da ortalama 60 dakikalık bir gecikme ve C_{maks} 'da ise ortalama %29'luk bir azalma ile düşer. Ancak absorpsiyon oranı anlamlı olarak etkilenmez (EAA'da %11 düşme).

Dağılım:

Sildenafilin kararlı durumdaki ortalama dağılım hacmi (V_{ss}) 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 toplam ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır.

Biyotransformasyon:

Sildenafilin klerensinden sorumlu başlıca hepatik mikrozomal enzimler CYP3A4 (ana yol) ve CYP2C9'dur (yan yol). Dolaşımdaki ana 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. N-desmetil metaboliti daha sonra yaklaşık 4 saatlik bir terminal yarılanma ömrü ile metabolize olur. N-desmetil metabolitin plazma konsantrasyonları, günde üç kez 20 mg sildenafil dozundan sonrakinin %72'si kadardır (%36 sildenafilin farmakolojik etkilerine katkıya sahiptir). Etkililik üzerine sonuçtaki 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:

Sildenafilin günde üç kez oral uygulanması ile, 20-40 mg doz aralığında EAA ve C_{maks} dozla orantısız olarak artmıştır. Günde üç kez 80 mg'lık oral dozları takiben, plazma sildenafil değerlerinde doz orantısızlıktan 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 yaşa bağlı olarak 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 yaştaki 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 yaştaki 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 güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi ile ilişkili konvansiyonel çalışmalar, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenite potansiyeli, fertilité, embriyonal/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

Dibazik kalsiyum fosfat anhidrat
Mikrokristalin selüloz pH 102
Kroskarmelloz sodyum
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Film Kaplama (Opadry II White):
Polivinilalkol
Titanyum dioksit
Poliyeten glikol
Talk

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf PVC/PE/PVDC- Al blisterlerde, 90 tablet.

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

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Faks: (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

2017/603

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.08.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ