

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RETOMİN 10 mg/mL oral süspansiyon hazırlamak için toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Sildenafil sitrat

14,02 mg (10 mg sildenafil eşdeğer)

Sulandırmanın ardından oral süspansiyonun her bir mililitresi 10 mg sildenafil eşdeğer 14,02 mg sildenafil sitrat içermektedir

Yardımcı maddeler:

Sorbitol P 100 T (E420)..... 246,48 mg

Trisodyum Sitrat Dihidrat.....4,20 mg

Sodyum Benzoat.....0,93 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Süspansiyon Hazırlamak İçin Toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler:

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

Pediyatrik popülasyon

1 ila 17 yaş arası pediyatrik hastalarda, pulmoner arteriyel hipertansiyonun tedavisinde endikedir. Egzersiz kapasitesinin veya pulmoner hemodinamiğin iyileştirilmesi açısından etkinliği, primer pulmoner hipertansiyonda ve konjenital kalp hastalığı ile ilişkili pulmoner hipertansiyonda gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

RETOMİN tedavisine rağmen klinik durumda kötüleşme olması durumunda alternatif tedaviler düşünülmelidir.

Erişkinlerde:

Önerilen doz, günde üç kez 20 mg'dır. Retomin almayı unutan hastalara mümkün olan en kısa sürede bir doz almaları ve ardından normal doza devam etmelerini etmeleri tavsiye edilmelidir.



Hastalar, unutulmuş dozu telafi etmek için çift doz almamalıdır.

Pediyatrik hastalar (1 - 17 yaş)

1 yaşından 17 yaşına kadar olan pediyatrik hastalar için önerilen doz, vücut ağırlığı ≤ 20 kg olan hastalarda günde üç kez 10 mg (1 ml sulandırılmış süspansiyon) ve vücut ağırlığı >20 kg hastalar için günde 3 kez 20 mg'dır (2 ml sulandırılmış süspansiyon). PAH'lı pediyatrik hastalarda önerilenden daha yüksek dozlar kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Uygulama şekli:

RETOMİN süspansiyon sadece oral kullanım içindir. Hazırlanmış oral süspansiyon (Karakteristik çilek kokulu, beyaz renkli, opak, hafif viskoz süspansiyon) aç ya da tok karna yaklaşık 6 ila 8 saat arayla alınmalıdır.

Gerekli dozu çekmeden önce, şişe en az 10 saniye kuvvetlice çalkalanmalıdır.

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. 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 (1 yaşından küçük çocuklar ve yeni doğanlar):

Sildenafil, yetkilendirilmiş endikasyonları dışında, persistan pulmoner hipertansiyonu olan yenidoğanlarda kullanılmamalıdır, çünkü riskler faydalardan daha fazladır (bkz. Bölüm 5.1). 1 yaşın altındaki çocuklarda sildenafilin diğer koşullarda güvenliği ve etkinliği belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

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. En güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile sildenafil kullanımı için Bölüm 4.3'e bakınız. 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 düşünülmelidir. Sona erdirme döneminde daha yakından takip tavsiye edilmektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Nitratların hipotansif etkileri nedeni ile, nitrik oksit donörleriyle (örn. amil nitrit gibi) ya da başka herhangi bir nitrat formuyla birlikte kullanımı (bk. Bölüm 5.1).

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).

Sildenafilin güvenliği aşağıdaki hasta alt gruplarında araştırılmamıştır ve bu nedenle kullanımı kontrendikedir:

- Ciddi karaciğer yetmezliği olanlarda,
- Yakın geçmişte inme veya miyokard enfarktüsü geçirenlerde,
- Şiddetli hipotansiyonu (kan basıncı <90/50 mmHg) olan hastalarda.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ağır pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarında (fonksiyonel sınıf IV) sildenafil’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 (PAH) primer (idiopatik), bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili veya konjenital kalp rahatsızlıkları ile ilişkili formlarında yapılmıştır (bkz. Bölüm 5.1). Sildenafilin PAH’ın diğer formlarında kullanımı önerilmemektedir.

Pulmoner hipertansiyonlu çocuklarda yapılmış olan uzun süreli çalışmada, önerilen dozdan daha yüksek dozlar uygulanan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu nedenle PAH’lı çocuk hastalarda önerilen daha yüksek dozlarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).



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 altta 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 olduğu gözlenmiştir. Bu olayların direkt bu faktörlere veya diğer faktörlere bağlı olup olmadığını tespit etmek mümkün değildir.

Priapizm

Penisinde anatomik deformasyon olan hastalarda (örn. angülasyon, kavernoza fibrozis ya da Peyronie hastalığı) ya da priapizme yatkınlığı arttırabilecek bozukluğu olan hastalarda (örn. orak 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, penil 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 spontan görüş bozuklukları vakaları rapor edilmiştir. Nadir bir durum olan arteritik olmayan anterior iskemik optik nöropati vakaları spontan olarak ve sildenafil ve diğer PDE5 inhibitörlerinin alımı ile bağlantılı olarak bir çalışmada bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Herhangi bir ani görme bozukluğu durumunda, tedavi derhal durdurulmalı ve alternatif tedavi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

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 stabil hale getirilmelidir. Hekimler, postüral hipotansiyon semptomlarının olduğu durumda ne yapılması gerektiği konusunda hastalarına önerilerde bulunmalıdırlar.

Kanama bozuklukları

İnsan trombositleri ile yapılan çalışmalarda, sildenafilin sodyum nitroprusiyatın anti-agregan etkisini *in vitro* olarak güçlendirdiği görülmüştür. Sildenafilin 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 kullanılmalıdır.

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 venooklüziv 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).

Sildenafilin bosentan ile kullanılması

Halihazırda bosentan tedavisi alan hastalarda sildenafilin etkililiği kesin olarak gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Diğer PDE5 inhibitörleri ile birlikte kullanılması

PAH hastalarında sildenafilin, diğer PDE5 inhibitörleri ile birlikte kullanımında etkililiği ve güvenliliği çalışılmamıştır ve birlikte kullanım önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Fruktoz intoleransı

RETOMİN, sorbitol içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı problemi olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Yardımcı maddeler

RETOMİN'in içeriğinde bulunan sodyum benzoat, yeni doğmuş bebeklerde sarılık riskini artırabilir.

Bu ilaç her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir, yani RETOMİN esasen "sodyum içermez".



4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların sildenafil üzerine etkileri

In vitro çalışmalar

Sildenafil'in 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, sildenafil'in 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 sildenafil'in 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 etkililik ve güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, birlikte uygulama durumunda dikkat edilmesi gerekir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında sildenafil'in diğer PDE5 inhibitörleri ile birlikte uygulanmasının etkililik ve güvenliliği çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon klinik çalışma verilerinin popülasyon farmakokinetik analizi ile sildenafil, CYP3A4 substratlarıyla ve CYP3A4 substratları ile beta blokörlerin kombinasyonu ile birlikte kullanıldığında sildenafil'in klerensinde azalma ve/veya oral biyoyararlanımında artış görülmüştür. Bu faktörler, pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında sildenafil'in 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 sildenafil'in 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 sildenafil'in (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 4.2.).

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 (bkz. Bölüm 4.3).

Sildenafilin diğer ilaçlar üzerine etkisi

In vitro çalışmalar

Sildenafil, sitokrom P450 izoformları olan 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ve 3A4'ün zayıf bir inhibitörüdür ($IC_{50} > 150$ mikromolar).

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) veya 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 artışa yol açmıştır. 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 EAA'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 gözlenene 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).

Sakubitril/valsartan ile hipertansiyonu kontrol altında olan hipertansiyon hastalarında tedaviye tek doz sildenafil eklenmesi tek başına sakubitril/valsartan uygulamasına kıyasla kan basıncında önemli ölçüde daha fazla azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle sakubitril/valsartan ile tedavi edilen hastalarda sildenafil başlanırken dikkatli olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Fertilite, 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 potansiyeli bulunan kadınlarda ayrıca uygun bir kontrasepsiyon uygulanıyorsa; 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

Güvenlik profilinin özeti:

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. 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: Selülit, 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.

Pediyatrik popülasyon

Sildenafil'in 1-17 yaş arası pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında yapılan plasebo kontrollü çalışmasında, toplam 174 hasta günde üç kez ya düşük doz (>20 kg hastalarda 10 mg; ≤20 kg olan hiçbir hasta düşük doz almadı), ya orta doz (8-20 kg hastalarda 10 mg; 20-45 kg hastalarda 20 mg; >45 kg hastalarda 40 mg) veya yüksek doz (≥8-20 kg hastalarda 20 mg; ≥20-45 kg'lık hastalarda 40 mg; >45 kg hastalarda 80 mg) sildenafil dozları ile ve 60'ı plasebo ile tedavi edilmiştir.

Bu pediyatrik çalışmada görülen advers reaksiyon profili genellikle yetişkinlerdekiyle benzerlik gösterir (yukarıdaki tabloya bakınız). Sildenafil hastalarında (kombine dozlar) meydana gelen (≥%1 sıklıkta) ve plasebo hastalarında >%1 sıklıkta görülen en yaygın advers reaksiyonlar ateş, üst solunum yolu enfeksiyonu (her biri %11,5), kusma (%10,9), ereksiyon artışı (erkek deneklerde spontane penil ereksiyonlar dahil) (%9,0), bulantı, bronşit (her biri %4,6), farenjit (%4,0), rinore (%3,4) ve pnömoni, rinit (her biri %2,9).

Kısa süreli, plasebo kontrollü çalışmada tedavi edilen 234 pediyatrik denekten 220'si uzun süreli uzatma çalışmasına girdi. Aktif sildenafil tedavisi alan denekler aynı tedavi rejimine devam ederken, kısa süreli çalışmadaki plasebo grubundakiler rasgele sildenafil tedavisine atandı.

Kısa süreli ve uzun süreli çalışmaların süresi boyunca bildirilen en yaygın advers reaksiyonlar genellikle kısa süreli çalışmada gözlenenlere benzerdi. Sildenafil (uzun süreli çalışmaya devam etmeyen 9 hasta dahil olmak üzere kombine doz grubu) ile tedavi edilen 229 denegin >%10'unda bildirilen advers reaksiyonlar, üst solunum yolu enfeksiyonu (%31), baş ağrısı (%26), kusma (%22), bronşit (%20), farenjit (%18), pireksi (%17), ishal (%15) ve grip, burun kanaması (her biri %12). Bu yan etkilerin çoğu hafif ila orta şiddette olarak kabul edildi.

Sildenafil alan 229 denegin 94'ünde (%41) ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Ciddi bir advers olay bildiren 94 kişiden 14/55 (%25,5) denek düşük doz grubunda, 35/74 (%47,3) orta doz grubunda ve 45/100 (%45) yüksek doz grubunda idi. Sildenafil hastalarında (kombine dozlar) ≥%1



sıklıkta meydana gelen en yaygın ciddi advers olaylar pnömoni (%7,4), kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon (her biri %5,2), üst solunum yolu enfeksiyonu (%3,1), sağ ventriküler yetmezlik, gastroenterit (her biri %2,6), senkop, bronşit, bronkopnömoni, pulmoner arteriyel hipertansiyon (her biri %2,2), göğüs ağrısı, diş çürükleri (her biri %1,7) ve kardiyojenik şok, viral gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonu (her biri %1,3).

Şu ciddi advers etkiler tedavi ile ilişkili bulunmuştur: enterokolit, konvülsiyon, aşırı duyarlılık, stridor, hipoksi, nörosensöryel sağırlık ve ventriküler aritmi.

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 diyaliz sildenafil klerensini hızlandırması beklenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Erektile disfonksiyonda kullanılan ilaçlar
ATC kodu: G04BE03

Etki mekanizması

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.

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.

Sildenafil, sistemik kan basıncında, vakaların çoğunda klinik etkilere dönüşmeyen hafif ve



geçici düşümlere neden olur. 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 inhibisyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. PDE6, retinadaki fototransdüksiyon kaskadına katılan bir enzimdir. Sildenafil'in görme keskinliği veya kontrast duyarlılığı üzerinde hiçbir etkisi yoktur. 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 ayırımı, Humphrey perimetresi ve fotostres) anlamlı bir değişikliğe sebep olmamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

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 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 başlangıca 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 6 dakikalık yürüme mesafesinde fark edilebilir iyileşme olmuştur ve 8 ve 12. haftalarda bu etkinin korunduğu görülmüştür. Başlangıç yürüme mesafesi, etiyojoloji (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 alt gruplarda 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. Sildenafilin 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 yer alan hastalar uzun süreli açık etiketli uzatma çalışmasına girmeye uygun bulundu. Hastaların %87 si 3. yılda günde 3 defa 80 mg sildenafil alıyordu. 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 sağ kalımlar için Kaplan-Meier tahminleri sırası ile %96, %91 ve %82 idi. 1., 2. ve 3. yıllarda sağ kalımlar 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 GA: 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'ı 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 GA: -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 yetişkin hastalarda etkililik ve güvenlilik (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 bosentanla kıyasla tek başına bosentan) arasında genel olarak benzer olmuştur ve sildenafilin tek başına kullanımındaki bilinen güvenlik profili ile uyumludur (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Pediyatrik popülasyon

Pulmoner arteriyel hipertansiyon

1 ila 17 yaşları arasındaki toplam 234 denek, randomize, çift-kör, çok merkezli, plasebo kontrollü paralel grup, doz aralığı çalışmasında tedavi edildi. Denekler (%38 erkek ve %62 kadın) ≥ 8 kg vücut ağırlığında idi ve primer pulmoner hipertansiyona (PPH) [%33] veya konjenital kalp hastalığına sekonder PAH'a [sistemik-pulmoner şant %37, cerrahi onarım %30] sahiplerdi. Bu çalışmada, 234 hastanın 63'ü (%27) < 7 yaşında (sildenafil düşük doz = 2; orta doz = 17; yüksek doz = 28; plasebo = 16) ve 234 hastanın 171'i (%73) 7 yaşındaydı veya daha büyük çocuklardı (sildenafil düşük doz = 40; orta doz = 38; ve yüksek doz = 49; plasebo = 44). Deneklerin çoğu, başlangıçta WHO Fonksiyonel Sınıf I (75/234, %32) veya II (120/234, %51) idi; daha az hasta Sınıf III (35/234, %15) veya Sınıf IV idi (1/234, %0,4); birkaç hasta için (3/234, %1,3), WHO Fonksiyonel Sınıfı bilinmiyordu.

Hastalar spesifik PAH tedavisi almamışlardır ve çalışmada prostasiklin, prostasiklin analogları ve endotelin reseptör antagonistlerinin kullanımına izin verilmemiştir ve arginin takviyesi, nitratlar, alfa blokerleri ve güçlü CYP450 3A4 inhibitörleri de kullanmamışlardır.

Çalışmanın birincil amacı, gelişimsel olarak testi gerçekleştirebilen pediyatrik deneklerde (n = 115), Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (CPET) ile ölçülen egzersiz kapasitesini geliştirmek için oral sildenafil ile 16 haftalık kronik tedavinin etkinliğini değerlendirmektir. İkincil sonlanım noktaları arasında hemodinamik izleme, semptom değerlendirmesi, WHO fonksiyonel sınıfı, arka plan tedavisindeki değişiklik ve yaşam kalitesi ölçümleri yer almaktadır.

Denekler, günde üç kez verilen Sildenafil için üç sildenafil tedavi grubuna, düşük (10 mg), orta (10-40 mg) veya yüksek doz (20-80 mg) rejimlerinden birine veya plasebo grubuna ayrıldı. Bir grup içinde uygulanan kişiye göre olan dozlar vücut ağırlığına bağlı idi (bkz. Bölüm 4.8). Başlangıçta destekleyici tıbbi ürünler (antikoagülanlar, digoksin, kalsiyum kanal blokerleri, diüretikler ve / veya oksijen) alan deneklerin oranı, kombine sildenafil tedavi grubunda (%47,7) ve plasebo tedavi grubunda (%41,7) benzerdi.

Primer etkililik sonlanım noktası, kombine doz gruplarında CPET ile değerlendirilen, başlangıçtan 16. haftaya kadar pik VO₂'deki plaseboya göre düzeltilmiş yüzde değişimdi (Tablo 2). 234 denekten 106'sı (%45) CPET için değerlendirilebilirdi, bu grup 7 yaş ve üzeri ve gelişimsel olarak testi yapabilen çocukları içeriyordu. 7 yaşından küçük çocuklar (sildenafil kombine doz = 47; plasebo = 16) yalnızca ikincil sonlanım noktaları için değerlendirilebilirdi. Ortalama başlangıç tüketilen oksijen pik hacmi (VO₂) değerleri, sildenafil tedavi grupları arasında karşılaştırılabilirdi (17,37 ila 18,03 ml/kg/dak) ve plasebo tedavi grubu için (20,02 ml/kg/dak) biraz daha yüksekti. Ana analizin sonuçları (plaseboya karşı kombine doz grupları) istatistiksel olarak anlamlı değildi (p = 0,056) (bakınız Tablo 2). Orta seviyede sildenafil dozu ile plasebo arasındaki tahmini fark %11,33'tür (%95 GA: 1,72 ila 20,94) (bkz. Tablo 2).



Tablo 2: Aktif tedavi grubuna göre başlangıç doruk VO₂ den Plasebo düzeltilmiş değişim yüzdesi

Tedavi grubu	Tahmini fark	%95 GA
Düşük Doz (n=24)	3,81	-6,11, 13,73
Orta Doz (n=26)	11,33	1,72, 20,94
Yüksek Doz (n=27)	7,98	-1,64, 17,60
Kombine doz grupları (n=77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19, 15,60

Plasebo grubu n=29

Ortak değişkenler başlangıç doruk VO₂, etiyoloji ve ağırlık grubu için ayarlamalar ile birlikte ANCOVA'ya dayalı tahminler

Doza bağlı iyileşmeler pulmoner vasküler direnç indeksi (PVRI) ve ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP) ile gözlendi. Sildenafil orta ve yüksek doz gruplarının her ikisinde de plaseboya kıyasla sırasıyla %18 (%95 GA: %2 ila %32) ve %27 (%95 GA: %14 ila %39) PVRI değerlerinde azalma gözlendi; buna karşılık düşük doz grubu plasebodan önemli bir fark göstermedi (%2 fark). Sildenafil orta ve yüksek doz grupları, plaseboya kıyasla başlangıca göre sırasıyla -3,5 mmHg (%95 GA: -8,9, 1,9) ve -7,3 mmHg (%95 GA: -12,4, -2,1) mPAP değişiklikleri gösterdi; düşük doz grubu ise plasebodan çok az farklılık gösterdi (1,6 mmHg'lik fark). Üç sildenafil grubunun tamamında plaseboya göre, sırasıyla düşük, orta ve yüksek doz grupları için %10, %4 ve %15 olmak üzere kardiyak indekste iyileşmeler gözlenmiştir.

Fonksiyonel sınıfta anlamlı seviyede düzelmeler, yalnızca sildenafil yüksek dozu alan deneklerde plaseboya kıyasla gösterilmiştir. Plaseboya kıyasla sildenafil düşük, orta ve yüksek doz grupları için olasılık oranları sırasıyla 0,6 (%95 GA: 0,18, 2,01), 2,25 (%95 GA: 0,75, 6,69) ve 4,52 (%95 GA: 1,56, 13,10) idi.

Uzun vadeli uzatma verileri

Kısa süreli, plasebo kontrollü çalışmada tedavi edilen 234 pediyatrik denekten 220'si uzun süreli uzatma çalışmasına girdi. Kısa süreli çalışmada plasebo grubunda yer alan denekler, rasgele sildenafil tedavisine yeniden atandı; ≤20 kg ağırlığındaki denekler orta veya yüksek doz gruplarına (1:1) girerken, >20 kg ağırlığındaki denekler düşük, orta veya yüksek doz gruplarına (1:1:1) girdi. Sildenafil alan toplam 229 denek sırasıyla düşük (n=55), orta (n=74) ve yüksek doz gruplarına (n=100) dağıtıldı. Kısa süreli ve uzun süreli çalışmalarda, bireysel denekler için çift körün başlamasından itibaren toplam tedavi süresi 3 ila 3129 gün arasında değişmiştir. Sildenafil tedavi grubuna göre, sildenafil tedavisinin medyan süresi 1696 gündü (çift kör olarak plasebo alan ve uzun süreli uzatma çalışmasında tedavi edilmeyen 5 denek hariç).

Başlangıçta vücut ağırlığı >20 kg olan hastalarda 3 yılda sağ-kalım Kaplan-Meier tahminleri düşük, orta ve yüksek doz gruplarında sırasıyla %94, %93 ve %85 idi; başlangıçta vücut ağırlığı ≤20 kg olan hastalar için, sağ-kalım tahminleri orta ve yüksek doz gruplarındaki denekler için sırasıyla %94 ve %93 olmuştur (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Çalışmanın yürütülmesi sırasında, ister tedavide isterse hayatta kalma takibinin bir parçası olarak bildirilmiş olsun, toplam 42 ölüm rapor edildi. Veri İzleme Komitesi tarafından, artan sildenafil dozları ile gözlemlenen ölüm dengesizliğine dayalı olarak denekleri daha düşük bir doza düşürme kararından önce 37 ölüm meydana geldi. Bu 37 ölüm arasında, sildenafil düşük, orta ve yüksek doz gruplarında ölüm sayısı sırasıyla 5/55 (%9,1), 10/74 (%13,5) ve 22/100 (%22) olmuştur. Daha sonra 5 ölüm daha rapor edildi. Ölüm nedenleri PAH ile ilgiliydi. PAH'lu pediyatrik hastalarda önerilenden daha yüksek dozlar kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve



4.4).

Doruk VO₂, plasebo kontrollü çalışmanın başlamasından 1 yıl sonra değerlendirildi. Kardiyopulmoner egzersiz testini (CPET) gerçekleştirebilen sildenafil ile tedavi edilen deneklerden, 59/114 denekte (%52) sildenafilin başlangıcından itibaren doruk VO₂'de herhangi bir bozulma gözlenmedi. Benzer şekilde, sildenafil alan 229 kişiden 191'i (%83), 1 yıllık değerlendirmede WHO Fonksiyonel sınıfını sürdürmüş veya geliştirmişti.

Yenidoğanın kalıcı pulmoner hipertansiyonu

Yenidoğanın kalıcı pulmoner hipertansiyonu (YD-PPH) veya hipoksik solunum yetmezliği (HRF) olan ve oksijenasyon indeksi (OI) >15 ve <60 olan YD-PPH riski altında olan 59 yenidoğanda randomize, çift kör, iki kollu, paralel grup, plasebo kontrollü bir çalışma yürütülmüştür. Birincil amaç, sadece inhaler NO (iNO) ile karşılaştırıldığında iNO'e eklendiğinde IV sildenafilin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmektir.

Eş-primer son noktalar, YD-PPH'yi hedef alan ek tedaviye ihtiyaç, ekstrakorporeal membran oksijenasyonuna (ECMO) ihtiyaç veya çalışma sırasında ölüm olarak tanımlanan tedavi başarısızlığı oranıydı; ayrıca tedavi başarısızlığı olmayan hastalar için IV çalışma ilacının başlamasından sonra iNO tedavisi süresi.

Tedavi başarısızlığı oranlarındaki fark, iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla iNO + IV sildenafil grubunda ve iNO + plasebo grubunda sırasıyla %27,6 ve %20,0). Tedavi başarısızlığı olmayan hastalar için, IV çalışma ilacının başlamasından sonra iNO tedavisindeki ortalama süre, iki tedavi grubu için yaklaşık 4,1 gün olarak aynı idi.

Tedaviyle ortaya çıkan advers olaylar ve ciddi advers olaylar bildirilmiştir: iNO + IV sildenafil tedavi grubunda sırasıyla 22 (%75,9) ve 7 (%24,1) olguda ve iNO + plasebo grubunda sırasıyla 19 (%63,3) ve 2 (%6,7) olguda bildirilmiştir. En sık bildirilen acil tedavi gerektiren advers olaylar iNO + IV sildenafil tedavi grubunda, hipotansiyon (8 [%27,6] hasta), hipokalemi (7 [%24,1] hasta), anemi ve ilaç yoksunluk sendromu (4 [%13,8] her birinde hasta) ve bradikardi (3 [%10,3] hasta) ve iNO + plasebo tedavi grubunda pnömotoraks (4 [%13,3] hasta), anemi, ödem, hiperbilirubinemi, C-reaktif protein artışı ve hipotansiyon (her birinde 3 [%10,0] hasta) (bkz. Bölüm 4.2).

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 oranında azalmıştır).



Dağılım:

Sildenafil 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-desmetilasyonundan 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. Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda N-desmetil metabolitin plazma konsantrasyonları, günde üç kez 20 mg sildenafil dozundan sonrakinin %72'si kadardır (sildenafilin farmakolojik etkilerine %36 oranında katkı sağlar). Etkinlik üzerine ilave katkısı 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.

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.

Pediyatrik grup

Pediyatrik klinik çalışmalarda yer alan hastalarda sildenafilin farmakokinetik profilinin analizinden, vücut ağırlığının çocuklarda ilaca maruz kalmanın iyi bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Sildenafil plazma konsantrasyonunun yarı ömrü, 10 ila 70 kg vücut ağırlığı aralığında 4,2 ila 4,4 saat arasında değiştiği tespit edildi ve klinik olarak anlamlı görünecek herhangi bir fark gözlenmedi. Ağızdan uygulanan 20 mg'lık tek bir sildenafil dozundan sonraki C_{maks} 'ın sırasıyla 70, 20 ve 10 kg hastalarda 49, 104 ve 165 ng/ml olduğu hesaplanmıştır. Oral yoldan uygulanan tek bir 10 mg sildenafil dozundan sonra C_{maks} , sırasıyla 70, 20 ve 10 kg hastalar için 24, 53 ve 85 ng/ml olarak hesaplanmıştır. T_{maks} yaklaşık 1 saat olarak tahmin edildi ve vücut ağırlığından bağımsızdı.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi ile ilişkili, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenite potansiyeli, fertilité, embriyonal/fetal gelişim ve reproduktif toksisite açısından yapılan 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 sağ kalımda düşüş gözlenmiştir. Bu etkiler, klinik kullanım ile görülmesi pek muhtemel olmayan, insan maruziyetinin maksimumunu yeterince geçecek kadar değerlendirilen maruziyetlerde gözlenmiştir.

Hayvanlarda, klinik olarak ilgili maruziyet düzeylerindeki dozlarda kullanıldığında, klinik çalışmalarda da gözlenmeyen, klinik kullanımla olası ilişkili hiçbir advers reaksiyon olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sorbitol P 100 T (E420)
Kolloidal Silika 200 Susuz
Ksantan Gum 654 Kolay Dağılabilir
Sodyum Benzoat
Sitrik Asit Susuz
Titanyum Dioksit
Sükraloz
Trisodyum Sitrat Dihidrat
Çilek Aroması_0059108



6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ambalajında saklayınız.

Sulandırıldıktan sonra 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında veya 2-8°C'de saklayınız.

Dondurmayınız.

Kalan oral süspansiyon, sulandırmadan 30 gün sonra atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

125 mL 28 PP bal renkli cam şişe, plastik kapak 28/20 PP.Vistop, adaptör tapası, 30 ml'lik plastik ölçek ve 3 ml ölçekli dozaj şırıngası ile ambalajlanmıştır.

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

2023/374

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.09.2023

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-

