

1. IME ZDRAVILA

Sildenafil Teva 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg sildenafilila (v obliki sildenafilijevega citrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele do belkaste, velike približno 6,5 mm, bikonveksne filmsko obložene tablete, z oznako »20« na eni strani in brez oznake na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Zdravljenje odraslih bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo, II. in III. funkcijskega razreda po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za izboljšanje zmožnosti prenašanja napora. Učinkovitost je dokazana pri primarni pljučni hipertenziji in pljučni hipertenziji, ki spremlja bolezní vezivnega tkiva.

Pediatrična populacija

Zdravljenje pediatričnih bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo, starih od 1 leta do 17 let. Učinkovitost v smislu izboljšanja zmožnosti prenašanja napora oziroma pljučne hemodinamike se je pokazala pri primarni pljučni hipertenziji in pljučni hipertenziji, povezani s prirojenim srčnimi napakami (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme uvesti in nadzorovati le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem pljučne arterijske hipertenzije. Če se klinično stanje kljub zdravljenju z zdravilom Sildenafil Teva 20 mg poslabša, je treba pretehtati druge možnosti zdravljenja.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek je 20 mg trikrat na dan. Zdravniki naj bolnikom svetujejo, da v primeru, da pozabijo vzeti zdravilo Sildenafil Teva 20 mg, vzamejo odmerek takoj, ko je možno in nato nadaljujejo z normalnim odmerjanjem. Bolniki naj v primeru pozabljenega odmerka ne vzamejo dvojnega odmerka.

Pediatrična populacija (od 1 leta do 17 let)

Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike med 1. in 17. letom starosti in telesno maso ≤ 20 kg je 10 mg trikrat na dan, za bolnike težje od 20 kg, pa je odmerek 20 mg trikrat na dan. Pri pediatričnih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo se ne sme uporabljati odmerkov, večjih od priporočenih (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1). Tablet 20 mg se ne sme uporabljati pri mlajših bolnikih, v primerih, ko

bi bilo potrebno jemati 10 mg trikrat na dan. Druge farmacevtske oblike so lahko bolj primerne za uporabo pri bolnikih, katerih telesna masa je ≤ 20 kg in drugih mlajši bolnikih, ki ne morejo pogoltniti tablet.

Bolniki, ki uporabljajo druga zdravila

Na splošno je treba vsako prilagoditev odmerka izvesti šele po natančni oceni koristi in tveganja. O zmanjšanju odmerka na 20 mg dvakrat na dan je treba razmisliti pri bolnikih, ki prejemajo sildenafil in že prejemajo zaviralce CYP3A4, npr. eritromicin ali sakvinavir. Zmanjšanje odmerka na 20 mg enkrat na dan je priporočljivo v primeru sočasne uporabe z močnejšimi zaviralci CYP3A4, npr. s klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom. Za uporabo sildenafil skupaj z najmočnejšimi zaviralci encima CYP3A4 glejte poglavje 4.3. Morebiti bo potrebna prilagoditev odmerka sildenafil med sočasno uporabo z induktorji CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

Starejši (≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati. Klinična učinkovitost, merjena s prehojeno razdaljo v 6 minutah, je pri starejših bolnikih lahko manjša.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic – tudi pri tistih s hudo okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) – na začetku zdravljenja odmerka ni treba prilagoditi. Le če bolnik zdravljenja ne prenaša dobro, je treba po natančni oceni koristi in tveganj razmisliti o zmanjšanju odmerka na 20 mg dvakrat na dan.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter (razred A in B po Child-Pughu) na začetku zdravljenja odmerjanja ni treba prilagajati. Le če bolnik zdravljenja ne prenaša dobro, je treba po natančni oceni koristi in tveganj razmisliti o zmanjšanju odmerka na 20 mg dvakrat na dan.

Zdravilo Sildenafil Teva 20 mg je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Sildenafil Teva 20 mg pri otrocih, mlajših od 1 leta, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Prekinitev zdravljenja

Omejeni podatki kažejo, da nenadne prekinitve uporabe zdravila Sildenafil Teva 20 mg ne spremlja povratno poslabšanje pljučne arterijske hipertenzije. Da pa bi preprečili nenadno klinično poslabšanje med prekinitvijo, je odmerek treba zmanjševati postopoma. Med obdobjem ukinjanja zdravila je priporočljiv intenzivnejši nadzor.

Način uporabe

Zdravilo Sildenafil Teva 20 mg je le za peroralno uporabo. Tablete naj se vzame približno 6 do 8 ur narazen, z ali brez hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z donorji dušikovega oksida (npr. z amilnitritom) ali nitrati v kakršnikoli obliki zaradi hipotenzivnih učinkov nitratov (glejte poglavje 5.1).

Sočasno dajanje zaviralcev PDE5 (fosfodiesteraza tipa 5), vključno s sildenafilom, skupaj s spodbujevalci gvanilat-ciklaze, kot je riociguat, je kontraindicirano, saj lahko privede do simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija z najmočnejšimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, ritonavirjem) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION), tudi če ta dogodek ni bil povezan s predhodnim jemanjem zaviralcev PDE5 (glejte poglavje 4.4).

Ker varnost sildenafilu ni raziskana v naslednjih podskupinah bolnikov, je uporaba sildenafilu pri le teh kontraindicirana:

- s hudo okvaro jeter,
- z anamnezo nedavne možganske kapi ali miokardnega infarkta,
- s hudo hipotenzijo (krvni tlak < 90/50 mmHg) ob uvedbi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinkovitost zdravila Sildenafil Teva 20 mg ni ugotovljena pri bolnikih s hudo pljučno arterijsko hipertenzijo (funkcijski razred IV). Če se klinično stanje poslabša, je treba razmisliti o uporabi zdravil, ki so priporočana v hudi fazi bolezni (npr. epoprostenol) (glejte poglavje 4.2). Razmerje med koristjo in tveganjem sildenafilu ni bilo preverjeno pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo, ki so bili uvrščeni v funkcijski razred I po SZO.

Študije s sildenafilom so izvedli pri oblikah pljučne arterijske hipertenzije, povezane primarno (idiopatsko) z boleznimi vezivnega tkiva ali sorodna oblikam pljučne arterijske hipertenzije, povezanim s prirojenim srčnimi napakami (glejte poglavje 5.1). Uporaba sildenafilu pri drugih oblikah pljučnih arterijskih hipertenzij ni priporočljiva.

V dolgoročni razširjeni pediatrični študiji so pri bolnikih, ki so prejeli odmerke, višje od priporočenih, opazili povečano število smrtnih primerov. Zato se odmerkov, večjih od priporočenih, pri pediatričnih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo ne sme uporabljati (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.1).

Pigmentozni retinitis

Varnost sildenafilu ni raziskana pri bolnikih z znanimi dednimi degenerativnimi boleznimi mrežnice, npr. pri pigmentoznem retinitisu (manjši del teh bolnikov ima genetsko motnjo mrežničnih fosfodiesteraz), zato uporaba sildenafilu pri njih ni priporočljiva.

Vazodilatacijski učinki

Preden zdravnik predpiše sildenafil, mora natančno razmisliti, ali bi blagi do zmerni vazodilatacijski učinki sildenafilu lahko imeli neželene posledice za bolnike z določenimi že obstoječimi boleznimi, npr. hipotenzijo, pomanjkanjem tekočine, hudo obstrukcijo odtoka dela levega prekata ali motnjami avtonomnega uravnavanja krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Srčno-žilni dejavniki tveganja

V obdobju trženja so v časovni povezanosti s sildenafilom, uporabljenim za erektilno disfunkcijo pri moških, poročali o resnih srčno-žilnih dogodkih, vključno z miokardnim infarktom, nestabilno angino pectoris, nenadno srčno smrtjo, ventrikularno aritmijo, cerebrovaskularno krvavitvijo, tranzitorno ishemično atako, hipertenzijo in hipotenzijo. Večina teh bolnikov (ne pa vsi) je imela že prej obstoječe srčno-žilne dejavnike tveganja. Številni dogodki so se zgodili med ali kmalu po spolnem odnosu, nekateri pa kmalu po uporabi sildenafilu, brez spolne dejavnosti. Ali so ti dogodki neposredno povezani s temi ali pa z drugimi dejavniki, ni mogoče ugotoviti.

Priapizem

Sildenafil je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anatomskimi deformacijami penisa (npr. z angulacijo, kavernožno fibrozo ali Peyronijevo boleznijo) in pri bolnikih z določenimi boleznimi, ki povzročajo nagnjenost k priapizmu (npr. z anemijo srpastih celic, multiplim mielomom ali levkemijo).

V obdobju trženja so pri sildenafilu poročali o podaljšanih erekcijah in priapizmu. Če pride do erekcije, ki traja dlje kot 4 ure, naj bolnik takoj poišče zdravniško pomoč. Če priapizma ne zdravimo takoj, lahko pride do poškodbe tkiva penisa in stalne izgube spolne potence (glejte poglavje 4.8).

Vazookluzivne krize pri bolnikih z anemijo srpastih celic

Sildenafil se ne sme uporabljati pri bolnikih s pljučno hipertenzijo in spremljajočo anemijo srpastih celic. V klinični študiji so pri bolnikih, ki so prejeli sildenafil, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, pogosteje poročali o primerih vazookluzivnih kriz, ki so zahtevale hospitalizacijo in, ki so vodile v predčasni zaključek študije.

Vizualni dogodki

V povezavi z jemanjem sildenafil in drugih zaviralcev PDE5 so poročali spontano o primerih okvar vida. V povezavi z jemanjem sildenafil in drugih zaviralcev PDE5 so med opazovalno študijo poročali spontano o primerih redke bolezni - nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije (glejte poglavje 4.8). V primeru kakršnekoli nenadne okvare vida je treba zdravljenje nemudoma prekiniti ter razmisliti o drugačnem načinu zdravljenja (glejte poglavje 4.3).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa

Sildenafil je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo antagoniste receptorjev alfa, kajti takšna sočasna uporaba lahko pri občutljivih posameznikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.5). Da bo možnost za posturalno hipotenzijo čim manjša, morajo biti bolniki, zdravljeni z antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa, pred uvedbo sildenafil hemodinamsko stabilni. Zdravniki morajo bolnikom svetovati, kako naj ravnajo, če doživijo simptome posturalne hipotenzije.

Motnje strjevanja krvi

Študije s humanimi trombociti kažejo, da sildenafil stopnjuje antiagregacijski učinek natrijevega nitroprusida *in vitro*. Podatkov o varnosti uporabe sildenafil pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi ali z aktivno peptično razjedo ni. Zato smejo takšni bolniki sildenafil dobiti le po natančnem pretehtanju koristi in tveganj.

Antagonisti vitamina K

Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo lahko obstaja večje tveganje za krvavitev v primeru uvedbe zdravljenja s sildenafilom pri bolnikih, ki že uporabljajo antagonist vitamina K; to še zlasti velja za bolnike s pljučno arterijsko hipertenzijo, ki je posledica bolezni vezivnega tkiva.

Venookluzivna bolezen

Podatkov o sildenafilu pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo, povezano s pljučno venookluzivno boleznijo, ni. So pa pri uporabi pri takšnih bolnikih poročali o primerih smrtno nevarnega pljučnega edema ob uporabi vazodilatatorjev (predvsem prostaciklina). Če se med uporabo sildenafil pri bolnikih s pljučno hipertenzijo pojavijo znaki pljučnega edema, je zato treba razmisliti o možnosti spremljajoče venookluzivne bolezni.

Uporaba sildenafil z bosentanom

Učinkovitost sildenafil pri bolnikih, ki se zdravijo z bosentanom, ni bila zanesljivo dokazana (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Sočasna uporaba z drugimi zaviralci PDE5

Varnosti in učinkovitosti sildenafil, uporabljenega hkrati z drugimi zaviralci PDE5, vključno z drugimi zdravili, ki vsebujejo učinkovino sildenafil, pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo niso raziskali, zato sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na sildenafil

Študije *in vitro*

Presnova sildenafilu v glavnem poteka z izooblikama 3A4 (glavna pot) in 2C9 (manj pomembna pot) citokroma P450 (CYP). Zato lahko zaviralci teh izoencimov očistek sildenafilu zmanjšajo, njihovi induktorji pa ga lahko povečajo. Za priporočila o odmerjanju glejte poglavji 4.2 in 4.3.

Študije *in vivo*

Ocenjena je bila sočasna uporaba peroralno uporabljenega sildenafilu in intravensko uporabljenega epoprostenola (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Učinkovitost in varnost sočasne uporabe sildenafilu in drugih zdravil za pljučno arterijsko hipertenzijo (npr. ambrisentana, iloprost) nista bili raziskani v nadzorovanih kliničnih preskušanjih. Zato je v primeru sočasne uporabe potrebna previdnost.

Varnost in učinkovitost sildenafilu, uporabljenega hkrati z drugimi zaviralci PDE5, pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo nista raziskani (glejte poglavje 4.4).

Populacijska farmakokinetična analiza podatkov iz kliničnih preskušanj pri pljučni arterijski hipertenziji je pokazala, da se očistek sildenafilu zmanjša in/ali se njegova peroralna biološka uporabnost poveča, kadar je uporabljen sočasno s substrati CYP3A4 ali kombinacijo substratov CYP3A4 in antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. To so bili edini dejavniki, ki so pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo statistično značilno vplivali na farmakokinetiko sildenafilu. V primerjavi z bolniki, ki niso prejeli substratov CYP3A4 oz. substratov CYP3A4 in antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, je bila izpostavljenost sildenafilu pri prejemnikih substratov CYP3A4 večja za 43 %, pri prejemnikih substratov CYP3A4 in antagonistov adrenergičnih receptorjev beta pa za 66 %. Izpostavljenost sildenafilu je bila ob odmerku 80 mg trikrat na dan 5-krat večja kot ob odmerku 20 mg trikrat na dan. Ta razpon koncentracij zajema povečanje izpostavljenosti sildenafilu, ki so jo opazili v specifično zasnovanih študijah interakcij z zaviralci CYP3A4 (razen najmočnejših zaviralcev CYP3A4, kot so ketokonazol, itraconazol, ritonavir).

Kaže, da induktorji CYP3A4 pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo močno vplivajo na farmakokinetiko sildenafilu. To je potrdila *in vivo* izvedena študija interakcij z induktorjem CYP3A4 bosentanom.

Sočasna uporaba bosentana (zmeren induktor CYP3A4, CYP2C9 in morda CYP2C19) v odmerku 125 mg dvakrat na dan in sildenafilu v odmerku 80 mg trikrat na dan (v stanju dinamičnega ravnovesja), 6 dni pri zdravih prostovoljcih je povzročila 63 % zmanjšanje AUC sildenafilu. Populacijska farmakokinetična analiza podatkov o sildenafilu pri odraslih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo iz kliničnih preskušanj, vključno z 12-tedensko študijo za oceno učinkovitost in varnost peroralnega sildenafilu 20 mg trikrat na dan, kadar so ga dodajali stabilnemu odmerku bosentana (62,5–125 mg dvakrat na dan), je pokazala zmanjšanje izpostavljenosti sildenafilu ob sočasni uporabi z bosentanom, kar je podobno ugotovitvam pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Učinkovitost sildenafilu je treba natančno nadzirati pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo močne induktorje CYP3A4, npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, šentjanževko ali rifampicin.

Sočasna uporaba zaviralca proteaze HIV ritonavirja (zelo močan zaviralec P450) v stanju dinamičnega ravnovesja (500 mg dvakrat na dan) in sildenafilu (posamičen odmerek 100 mg) je povzročila 300 %, tj. 4-kratno, povečanje C_{max} sildenafilu in 1.000 %, tj. 11-kratno, povečanje AUC sildenafilu v plazmi. Po 24 urah je bila koncentracija sildenafilu v plazmi še vedno približno 200 ng/ml v primerjavi s približno 5 ng/ml v primeru, ko je bil sildenafil uporabljen sam. To se sklada z izrazitimi učinki

ritonavirja na številne substrate P450. Glede na te farmakokinetične podatke je sočasna uporaba sildenafilila z ritonavirjem pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba zaviralca proteaze HIV sakvinavirja, ki zavira CYP3A4, v stanju dinamičnega ravnovesja (1.200 mg trikrat na dan) in sildenafilila (posamičen odmerek 100 mg) je povzročila 140 % povečanje C_{max} sildenafilila in 210 % povečanje AUC sildenafilila. Sildenafilil ni vplival na farmakokinetiko sakvinavirja. Za priporočila o odmerjanju glejte poglavje 4.2.

Ob uporabi posamičnega 100 mg odmerka sildenafilila hkrati z eritromicinom, zmernim zaviralcem CYP3A4, je v stanju dinamičnega ravnovesja (500 mg dvakrat na dan 5 dni) prišlo do 182 % povečanja sistemske izpostavljenosti (AUC) sildenafililu. Za priporočila o odmerjanju glejte poglavje 4.2. Pri zdravih moških prostovoljcih ni bilo opaziti učinkov azitromicina (3 dni po 500 mg na dan) na AUC, C_{max} , t_{max} , konstanto hitrosti izločanja ali na poznejši razpolovni čas sildenafilila oz. njegovega glavnega presnovka v obtoku. Prilagajanje odmerka ni potrebno. Cimetidin (800 mg), zaviralec citokroma P450 in nespecifičen zaviralec CYP3A4, je ob sočasni uporabi s sildenafilom (50 mg) pri zdravih prostovoljcih povzročil 56 % povečanje koncentracije sildenafilila v plazmi. Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pri najmočnejših zaviralcih CYP3A4, npr. pri ketokonazolu in itrakonazolu, je pričakovati učinke, podobne učinkom ritonavirja (glejte poglavje 4.3). Pričakovati je, da imajo zaviralci CYP3A4, kot so klaritromicin, telitromicin in nefazodon, učinek, ki je med učinkom ritonavirja in učinkom zaviralcev CYP3A4, kot so sakvinavir ali eritromicin; predpostavljajo sedemkratno povečanje izpostavljenosti. Zato je med uporabo zaviralcev CYP3A4 priporočljivo prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

Populacijska farmakokinetična analiza pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo je pokazala, da lahko sočasna uporaba antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in substratov CYP3A4 v primerjavi z uporabo substratov CYP3A4 samih, dodatno poveča izpostavljenosti sildenafililu.

Sok grenivke šibko zavira presnovo s CYP3A4 v črevesni steni in lahko nekoliko poveča koncentracijo sildenafilila v plazmi. Prilagajanje odmerka ni potrebno, vendar pa hkratna uporaba soka grenivke in sildenafilila ni priporočljiva.

Posamični odmerki antacida (magnezijev hidroksid/aluminijev hidroksid) niso vplivali na biološko uporabnost sildenafilila.

Sočasna uporaba peroralnih kontraceptivov (30 µg etinilestradiola in 150 µg levonorgestrela) ni vplivala na farmakokinetiko sildenafilila.

Nikorandil je hibrid aktivatorja kalijevih kanalčkov in nitrata. Zaradi njegove nitratrene komponente obstaja možnost za močnejše interakcije s sildenafililom (glejte poglavje 4.3).

Učinki sildenafilila na druga zdravila

Študije *in vitro*

Sildenafilil je šibek zaviralec izoencimov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4 citokroma P450 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

O interakcijah sildenafilila z nespecifičnimi zaviralci fosfodiesteraze, kakršna sta teofilin ali dipiridamol, ni podatkov.

Študije *in vivo*

Med sočasno uporabo sildenafilila (50 mg) in tolbutamida (250 mg) ali varfarina (40 mg), ki se presnavljata s CYP2C9, ni bilo pomembnih interakcij.

Sildenafil ni pomembno vplival na izpostavljenost atorvastatinu (AUC se je povečala za 11 %), kar kaže, da nima klinično pomembnega vpliva na CYP3A4.

Med sildenafilom (posamičen odmerek 100 mg) in acenokumarolom niso opazili nobenih interakcij.

Sildenafil (50 mg) ni dodatno podaljšal časa krvavitve, podaljšanega zaradi acetilsalicilne kisline (150 mg).

Sildenafil (50 mg) ni okreпил hipotenzivnih učinkov alkohola pri zdravih prostovoljcih, ki so imeli povprečno najvišjo koncentracijo alkohola v krvi 80 mg/dl.

V študiji pri zdravih prostovoljcih je sildenafil v stanju dinamičnega ravnovesja (80 mg trikrat na dan) povzročil 50 % povečanje AUC bosentana (125 mg dvakrat na dan). Populacijska farmakokinetična analiza podatkov iz študije pri odraslih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo na osnovnem zdravljenju z bosentanom (62,5-125 mg dvakrat na dan) je pokazala povečanje (20 %; 95 % IZ: 9,8-30,8) AUC bosentana ob sočasni uporabi s sildenafilom v stanju dinamičnega ravnovesja (20 mg trikrat na dan). To povečanje je bilo manjše kot pri zdravih prostovoljcih, ki so bosentan uporabljali sočasno z 80 mg sildenafilom trikrat na dan (glejte poglavje 4.4 in 5.1).

V specifični interakcijski študiji, v kateri so hipertenzivni bolniki prejeli sildenafil (100 mg) sočasno z amlodipinom, se je sistolični krvni tlak v ležečem položaju dodatno znižal za 8 mmHg. Ustrezno dodatno znižanje diastoličnega krvnega tlaka v ležečem položaju je bilo 7 mmHg. To dodatno znižanje krvnega tlaka je bilo po velikosti podobno kot pri dajanju samega sildenafilu zdravim prostovoljcem.

V treh specifičnih študijah interakcij med zdravili so bolnikom z benigno hiperplazijo prostate (BPH), stabiliziranim na zdravljenju z doksazosinom, dali antagonist adrenergičnih receptorjev alfa, doksazosin (4 mg ali 8 mg) sočasno s sildenafilom (25 mg, 50 mg oz. 100 mg). V teh študijskih populacijah so opazili povprečno dodatno znižanje krvnega tlaka v ležečem položaju za 7/7 mmHg, 9/5 mmHg oz. 8/4 mmHg ter dodatno znižanje krvnega tlaka v stoječem položaju za 6/6 mmHg, 11/4 mmHg in 4/5 mmHg. Ko so sildenafil in doksazosin sočasno uporabili pri bolnikih, stabiliziranih na zdravljenju z doksazosinom, so poročali o redkih primerih simptomatske posturalne hipotenzije. V poročilih so opisovali omotico in vrtoglavico, ne pa sinkope. Sočasna uporaba sildenafilu pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonistami adrenergičnih receptorjev alfa, lahko pri občutljivih posameznikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

Sildenafil (v posamičnem odmerku 100 mg) ni vplival na farmakokinetiko zaviralca proteaze HIV sakvinavirja (ki je substrat/zaviralec CYP3A4) v stanju dinamičnega ravnovesja.

Znano je, da sildenafil učinkuje na pot dušikovega oksida/cGMP (glejte poglavje 5.1). S tem se sklada ugotovitev, da sildenafil okrepi hipotenzivno delovanje nitratov, zato je njegova sočasna uporaba z donorji dušikovega oksida ali nitratu v kakršnikoli obliki kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Riociguat: Predklinične študije so pokazale dodaten učinek na sistemsko zniževanje krvnega tlaka ob kombiniranju zaviralcev PDE5 z riociguatom. V kliničnih študijah so za riociguat dokazali, da povečuje hipotenzijske učinke zaviralcev PDE5. V proučevani populaciji niso odkrili dokazov o ugodnem kliničnem učinku kombinacije zdravil. Sočasna uporaba riociguata z zaviralci PDE5, vključno s sildenafilom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sildenafil nima klinično pomembnega vpliva na koncentracijo peroralnih kontraceptivov (30 µg etinilestradiola in 150 µg levonorgestrela) v plazmi.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi in kontracepcija pri moških in ženskah

Zaradi nezadostnih podatkov o učinkih sildenafilu pri nosečnicah, uporaba zdravila Sildenafil Teva 20 mg ni priporočljiva pri ženskah v rodni dobi, razen v primeru, da uporabljajo tudi ustrezne ukrepe za preprečevanje nosečnosti.

Nosečnost

O uporabi sildenafilu pri nosečnicah ni podatkov. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost in razvoj zarodka/plodu, pokazale pa so toksične učinke na postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Zaradi pomanjkanja podatkov zdravila Sildenafil Teva 20 mg pri nosečnicah ne smete uporabljati, če to ni nujno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali sildenafil prehaja v materino mleko. Zdravila Sildenafil Teva 20 mg ne smete uporabljati pri doječih materah.

Plodnost

Neklinični podatki na podlagi običajnih študij plodnosti niso razkrili nobenih posebnih tveganj za ljudi (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Sildenafil Teva 20 mg ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

V kliničnih preskušanjih s sildenafilom so poročali o omotici in spremembah vida, zato morajo biti bolniki pred vožnjo ali upravljanjem strojev seznanjeni, kako lahko zdravilo Sildenafil Teva 20 mg nanje vpliva.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V ključni, s placebom nadzorovani študiji zdravila sildenafil za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, je bilo skupno 207 bolnikov randomiziranih in zdravljenih s sildenafilom v odmerkih 20 mg, 40 mg ali 80 mg trikrat na dan, 70 bolnikov pa je bilo randomiziranih na placebo. Zdravljenje je trajalo 12 tednov. Skupna pogostnost prekinitev je bila pri bolnikih, ki so prejeli sildenafil v odmerku 20 mg trikrat na dan 2,9 %, 40 mg trikrat na dan 3,0 % in 80 mg trikrat na dan 8,5 %, v primerjavi s placebom, kjer je znašala 2,9 %. Od 277 preiskovancev, ki so bili vključeni v ključno študijo, jih je bilo 259 vključenih v dolgoročno podaljšano študijo. Proučevali so odmerke do 80 mg trikrat na dan (4-kratni priporočeni odmerek 20 mg trikrat na dan) in po 3 letih je 87 % od 183 bolnikov v študiji prejelo sildenafil v odmerku 80 mg trikrat na dan.

V študiji, nadzorovani s placebom, v kateri so preučevali sildenafil kot dodatek intravenskemu epoprostenolu pri pljučni arterijski hipertenziji, je skupno 134 bolnikov prejelo sildenafil (v fiksni titraciji najprej 20 mg, nato 40 mg in 80 mg trikrat na dan, kot so ga prenašali) in epoprostenol, 131 bolnikov pa placebo in epoprostenol. Zdravljenje je trajalo 16 tednov. Skupna pogostnost prekinitev zaradi neželenih učinkov je bila med bolniki, ki so prejeli sildenafil/epoprostenol, 5,2 % in pri tistih, ki so prejeli placebo/epoprostenol, 10,7 %. Novo opisani neželeni učinki, pogostejši v skupini, ki je prejela sildenafil/epoprostenol, so bili očesna hiperemija, zamegljen vid, zamašenost nosu, nočno znojenje, bolečine v hrbtu in suha usta. Znani neželeni učinki glavobol, zardevanje,

bolečine v udih in edemi so bili pogostejši pri bolnikih, ki so prejeli sildenafil/epoprostenol, kot pri tistih, ki so prejeli placebo/epoprostenol. Od preiskovancev, ki so dokončali začetno študijo, so jih 242 vključili v dolgoročno podaljšano študijo. Prejemali so odmerke do 80 mg trikrat na dan in po 3 letih je 68 % od 133 bolnikov v študiji prejelo sildenafil v odmerku 80 mg trikrat na dan.

V teh dveh s placebom nadzorovanih študijah so bili neželeni učinki na splošno blagi do zmerni. Najpogosteje opisani neželeni učinki, ki so se pojavili (več ali enako 10 %) med uporabo sildenafilu, so primerjavi s placebom, so bili glavobol, zardevanje, dispepsija, driska in bolečine v okončinah.

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so se pojavili pri > 1 % bolnikov, zdravljenih s sildenafilom, ter so bili v ključni študiji oziroma v združenih podatkih iz obeh s placebom nadzorovanih študij pljučne arterijske hipertenzije ob odmerkih 20, 40 ali 80 mg trikrat na dan pogostejši pri jemanju sildenafilu (razlika > 1 %), so prikazani v spodnji preglednici po organskem sistemu in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$) in neznana (ni mogoče oceniti iz podatkov, ki so na voljo). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Poročila iz izkušenj v obdobju trženja zdravila so navedena v ležeči pisavi.

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme (V. 14.0)	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni pogosti	celulitis, gripa, bronhitis, sinuzitis, rinitis, gastroenteritis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema pogosti	anemija
Presnovne in prehranske motnje pogosti	zastajanje tekočine
Psihiatrične motnje pogosti	nespečnost, anksioznost
Bolezni živčevja zelo pogosti	glavobol
pogosti	migrena, tremor, parestezija, pekoč občutek, hipestezija
Očesne bolezni pogosti	mrežnična krvavitev, okvara vida, zamegljen vid, fotofobija, kromatopsija, cianopsija, draženje oči, očesna hiperemija
občasni	zmanjšanje ostrine vida, diplopija, nenormalni občutki v očesu
neznani	<i>neareritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION)*, zapora mrežnične vene*, izpad vidnega polja*</i>
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta pogosti	vrtočlavinica
neznana	<i>nenadna izguba sluha</i>
Žilne bolezni zelo pogosti	zardevanje
neznana	<i>hipotenzija</i>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora pogosti	epistaksa, kašelj, zamašen nos
Bolezni prebavil zelo pogosti	diareja, dispepsija

pogosti	gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, hemoroidi, napenjanje v trebuhu, suha usta
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	alopecija, eritem, nočno znojenje
neznana	izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
zelo pogosti	bolečine v okoliščinah
pogosti	mialgija, bolečine v hrbtu
Bolezni sečil	
občasni	hematurija
Motnje reprodukcije in dojk	
občasni	krvavitev iz penisa, hemospermija, ginekomastija
neznana	<i>priapizem, močnejša erekcija</i>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	pireksija

* O teh neželenih učinkih/reakcijah so poročali pri bolnikih, ki so sildenafil jemali za zdravljenje moške erektilne disfunkcije (MED).

Pediatrična populacija

V s placebom nadzorovani študiji sildenafil pri bolnikih, starih od 1 leta do 17 let, s pljučno arterijsko hipertenzijo, je skupno 174 bolnikov trikrat na dan prejelo bodisi majhen odmerek (10 mg pri bolnikih s telesno maso > 20 kg; noben bolnik s telesno maso ≤ 20 kg ni prejel majhnega odmerka), ali srednji odmerek (10 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 8-20 kg; 20 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 20-45 kg; 40 mg pri bolnikih s telesno maso > 45 kg), bodisi velik odmerek (20 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 8-20 kg; 40 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 20-45 kg; 80 mg pri bolnikih s telesno maso > 45 kg) sildenafil, 60 bolnikov pa je prejelo placebo.

Profil neželenih učinkov, ki so ga opazili v tej pediatrični študiji, je bil na splošno skladen s tistim, ki so ga opazili pri odraslih (glejte preglednico zgoraj). Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavljali (s pogostnostjo ≥ 1 %) pri bolnikih, zdravljenih s sildenafilom (vsi odmerki), in pri katerih je bila pogostnost pojavljanja > 1 % večja kot pri placebo, so bili pireksija, okužba zgornjega dela dihal (oba 11,5 %), bruhanje (10,9 %), močnejša erekcija (vključno s spontanimi erekcijami penisa pri bolnikih) (9,0 %), navzea, bronhitis (oba 4,6 %), faringitis (4,0 %), rinoreja (3,4 %) in pljučnica ter rinitis (oba 2,9 %).

Od 234 pediatričnih preiskovancev, ki so se zdravili v kratkoročni, s placebom nadzorovani študiji, jih je bilo 220 vključenih v dolgoročno podaljšano študijo. Preiskovanci, ki so se zdravili z zdravilno učinkovino sildenafil, so nadaljevali z enakim režimom zdravljenja, medtem ko so bili preiskovanci, ki so v kratkoročni študiji prejeli placebo, randomizirani v skupine, ki so se zdravile s sildenafilom.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali med kratko- in dolgoročno študijo, so bili na splošno podobni neželenim učinkom, opaženim v kratkoročni študiji. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri > 10 % od 229 preiskovancev, zdravljenih s sildenafilom (skupina z vsemi odmerki, vključno z 9 bolniki, ki niso nadaljevali v dolgoročno študijo), so bili okužba zgornjih dihal (31 %), glavobol (26 %), bruhanje (22 %), bronhitis (20 %), faringitis (18 %), pireksija (17 %), diareja (15 %), gripa in epistaksa (oba 12 %). Resnost večine teh neželenih učinkov je bila blaga do zmerna.

O resnih neželenih učinkih so poročali pri 94 (41 %) od 229 preiskovancev, ki so prejeli sildenafil. Od 94 preiskovancev, pri katerih so poročali o resnem neželenem učinku, je bilo 14/55 (25,5 %) preiskovancev iz skupine z majhnim odmerkom, 35/74 (47,3 %) iz skupine s srednjim odmerkom in 45/100 (45 %) iz skupine z velikim odmerkom. Najpogostejši resni neželeni učinki, ki so se pri bolnikih, ki so se zdravili s sildenafilom (vsi odmerki), pojavili s pogostnostjo ≥ 1 %, so bili pljučnica (7,4 %), srčno popuščanje, pljučna hipertenzija (oba 5,2 %), okužba zgornjih dihal (3,1 %),

popuščanje desnega ventrikla, gastroenteritis (oba 2,6 %), sinkopa, bronhitis, bronhopnevmonija, pljučna arterijska hipertenzija (vsi 2,2 %), bolečina v prsnem košu, zobni karies (oba 1,7 %), kardiogeni šok, virusni gastroenteritis in okužba sečil (vsi 1,3 %).

Za naslednje resne neželene učinke menijo, da so povezani z zdravljenjem: enterokolitis, konvulzije, preobčutljivost, stridor, hipoksija, senzorinevralna gluhost in ventrikularna aritmija.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V študijah posamičnega odmerka pri zdravih prostovoljcih so bile neželene reakcije pri odmerkih do 800 mg podobne tistim pri nižjih odmerkih, bile pa so pogostejše in izrazitejše. Uporabo posamičnih 200 mg odmerkov je spremljala večja incidenca neželenih reakcij (glavobola, zardevanja, omotice, dispepsije, zamašenega nosu in sprememb vida).

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti standardne podporne ukrepe. Ni pričakovati, da bi hemodializa pospešila očistek, ker je sildenafil v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi in se ne izloča v urin.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni sečil, zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije
Oznaka ATC: G04BE03

Mehanizem delovanja

Sildenafil je močan in selektiven zaviralec fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), ki je specifična za ciklični gvanozinmonofosfat (cGMP). PDE5 je encim, odgovoren za razgradnjo cGMP; prisoten je v kavernoznem korpusu penisa, poleg tega pa tudi v pljučnem ožilju. Sildenafil torej zvišuje raven cGMP v gladkih mišičnih celicah pljučnega ožilja in tako povzroči njihovo sprostitvev. Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo lahko to povzroči vazodilatacijo pljučnih žil in v manjši meri vazodilatacijo v sistemske obtoke.

Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da je sildenafil selektiven za PDE5. Njegov učinek na PDE5 je močnejši od učinka na druge znane fosfodiesteraze. Za PDE5 je 10-krat bolj selektiven kot za PDE6, ki je vključena v fototransdukcijisko pot v mrežnici. Selektivnost je 80-kratna v primerjavi s PDE1 in prek 700-kratna v primerjavi s PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 in 11. Selektivnost sildenafila je za PDE5 več kot 4.000-krat večja kakor za PDE3 – za cAMP specifično izoobliko fosfodiesteraze, ki sodeluje pri nadzoru krčljivosti srca.

Sildenafil blago in prehodno zniža sistemski krvni tlak, kar večinoma nima kliničnih posledic. Po kroničnem odmerjanju 80 mg trikrat na dan pri bolnikih s sistemsko hipertenzijo je bila povprečna

sprememba sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z izhodiščem znižanje za 9,4 mmHg, diastoličnega pa znižanje za 9,1 mmHg. Po kroničnem odmerjanju 80 mg trikrat na dan pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo so opazili manjše učinke na znižanje krvnega tlaka (znižanje sistoličnega in diastoličnega tlaka za 2 mmHg). Ob priporočenem odmerku 20 mg trikrat na dan niso opazili znižanja sistoličnega ali diastoličnega tlaka.

Posamičen peroralni odmerek sildenafilila do 100 mg pri zdravih prostovoljcih ni povzročil klinično pomembnih sprememb EKG-ja. Po kroničnem odmerjanju 80 mg trikrat na dan pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo niso poročali o klinično pomembnih učinkih na EKG.

V študiji hemodinamskih učinkov posamičnega 100 mg peroralnega odmerka sildenafilila pri 14 bolnikih s hudo arterijsko koronarno boleznijo (> 70 % stenoza vsaj ene koronarne arterije) se je povprečni sistolični tlak v mirovanju v primerjavi z izhodiščem znižal za 7 %, povprečni diastolični v mirovanju pa za 6 %. Povprečni pljučni sistolični krvni tlak se je znižal za 9 %. Sildenafilil ni vplival na minutni volumen srca in ni poslabšal pretoka krvi skozi stenotične koronarne arterije.

Pri nekaterih preiskovancih so s Farnsworth-Munsellovim testom s 100 barvnimi odtenki 1 uro po 100 mg odmerku ugotovili blage in prehodne spremembe razločevanja barv (modra/zelena); 2 uri po odmerku ta učinek ni bil več opazen. Domnevni mehanizem spremenjenega razločevanja barv je povezan z zavrtjem PDE6, ki sodeluje pri fototransdukcijski kaskadi v mrežnici. Sildenafilil ne vpliva na ostrino vida ali razločevanje kontrasta. V majhni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s potrjeno zgodnjo starostno degeneracijo makule (n = 9) sildenafilil v enkratnem 100 mg odmerku ni povzročil pomembnih sprememb na opravljenih preiskavah vida (ostrina vida, Amslerjeva mrežica, ločevanje barv na simuliranem semaforju, Humphreyev perimenter in fotostres).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost pri odraslih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH)

Pri 278 bolnikih s primarno pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH), PAH povezano z boleznimi vezivnega tkiva in PAH po kirurški popravi prirojenih srčnih hib so izvedli randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo. Bolnike so randomizirali v štiri skupine, ki so prejemale: placebo, sildenafilil 20 mg, sildenafilil 40 mg ali sildenafilil 80 mg trikrat na dan. Od 278 randomiziranih bolnikov je 277 bolnikov prejelo vsaj 1 odmerek raziskovanega zdravila. Populacijo študije je sestavljalo 68 moških (25 %) in 209 žensk (75 %). Povprečna starost je bila 49 let (razpon: od 18 do 81 let), dosežena razdalja na 6-minutnem testu hoje ob začetku študije pa od 100 do vključno 450 metrov (povprečje: 344 metrov). 175 vključenih bolnikov (63 %) je imelo diagnosticirano primarno pljučno hipertenzijo, 84 (30 %) PAH, povezano z boleznimi vezivnega tkiva, in 18 (7 %) PAH po kirurški popravi prirojenih srčnih hib. Večina bolnikov je bila izhodiščno po razvrstitvi SZO v funkcijskem razredu II (107/277, 39 %) s povprečno doseženo razdaljo 378 metrov ali razredu III (160/277, 58 %), s povprečno doseženo razdaljo 326 metrov na 6-minutnem testu hoje ob začetku študije; manj bolnikov je bilo ob začetku študije v razredu I (1/277, 0,4 %) ali IV (9/277, 3 %). Študija ni proučevala bolnikov z iztisnim deležem levega prekata < 45 % ali s deležem skrčitve levega prekata < 0,2.

Sildenafilil (ali placebo) so dodali osnovnemu zdravljenju bolnikov, ki je lahko vključevalo kombinacijo antikoagulantov, digoksina, zaviralcev kalcijevih kanalčkov, diuretikov in kisika. Uporaba prostaciklina, prostaciklinskih analogov in antagonistov endotelinskih receptorjev kot dodatno zdravljenje ni bilo dovoljeno, prav tako ne dodajanje arginina. Študija ni vključila bolnikov, pri katerih je bilo pred tem neuspešno zdravljenje z bosentanom.

Glavni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba razdalje, prehojene med 6-minutnim testom hoje (6MWD - 6 minute walk distance), od začetka študije do 12. tedna. Statistično pomembno povečanje 6MWD so ugotovili v skupinah z vsemi 3 odmerki sildenafilila v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Glede na placebo popravljeno je bilo povečanje 6MWD v skupini, ki je prejela 20 mg sildenafilila trikrat na dan 45 metrov ($p < 0,0001$), ob prejetanju 40 mg trikrat na dan 46 metrov ($p < 0,0001$) in ob prejetanju 80 mg trikrat na dan 50 metrov ($p < 0,0001$). Učinek se med odmerki

sildenafilu ni pomembno razlikoval. Pri bolnikih z izhodiščnim 6MWD < 325 m je bila pri večjih odmerkih opažena povečana učinkovitost (glede na placebo popravljeno je bilo izboljšanje v skupini, ki je prejela 20 mg sildenafilu trikrat na dan 58 metrov, ob prejemanju 40 mg trikrat na dan 65 metrov in ob prejemanju 80 mg trikrat na dan 87 metrov).

Analiza funkcijskega razreda po razvrstitvi SZO je pokazala statistično pomembno povečanje 6MWD v skupini, ki je prejela 20 mg odmerke. Pri II. razredu so ugotovili povečanje za 49 metrov ($p = 0,0007$) in pri III. razredu za 45 metrov ($p = 0,0031$) glede na placebo.

Izboljšanje 6MWD je bilo opazno po 4 tednih zdravljenja in ta učinek se je ohranil 8. in 12. teden. Rezultati so bili po podskupinah praviloma skladni glede na etiologijo (primarna PAH in PAH, povezana z boleznimi vezivnega tkiva), funkcijski razred po SZO, spol, raso, lokacijo, povprečni pljučni arterijski tlak in indeks pljučne žilne upornosti.

Bolnikom, ki so prejeli sildenafil (vsa tri odmerjanja) sta se povprečni pljučni arterijski tlak in sprememba pljučne žilne upornosti statistično pomembno znižali v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Učinek zdravljenja na povprečni pljučni arterijski tlak je bil glede na placebo popravjen v skupini, ki je prejela 20 mg sildenafilu trikrat na dan, $-2,7$ mmHg ($p = 0,04$), ob prejemanju 40 mg trikrat na dan $-3,0$ mmHg ($p = 0,01$) in ob prejemanju 80 mg trikrat na dan $-5,1$ mmHg ($p < 0,0001$). Učinek zdravljenja na pljučno žilno upornost je bil glede na placebo popravjen v skupini, ki je prejela 20 mg sildenafilu trikrat na dan, -178 din.s/cm⁵ ($p = 0,0051$), ob prejemanju 40 mg trikrat na dan, -195 din.s/cm⁵ ($p = 0,0017$) in ob prejemanju 80 mg trikrat na dan, -320 din.s/cm⁵ ($p < 0,0001$). Odstotek znižanja pljučne žilne upornosti je bil v skupini, ki je prejela 20 mg sildenafilu trikrat na dan 11,2 %, ob prejemanju 40 mg trikrat na dan 12,9 % in ob prejemanju 80 mg trikrat na dan 23,3 % po 12 tednih proporcionalno večji kot znižanje sistemske žilne upornosti, v skupini, ki je prejela 20 mg sildenafilu trikrat na dan 7,2 %, ob prejemanju 40 mg trikrat na dan 5,9 % in ob prejemanju 80 mg trikrat na dan 14,4 %. Vpliv sildenafilu na smrtnost ni znan.

Po 12 tednih je v primerjavi s placebom (7 %) v vseh skupinah s sildenafilom večji odstotek bolnikov kazal izboljšanje vsaj enega funkcijskega razreda po SZO (28 % za bolnike, ki so prejeli 20 mg trikrat na dan; 36 % za bolnike, ki so prejeli 40 mg trikrat na dan in 42 % za bolnike, ki so prejeli 80 mg trikrat na dan). Razmerja obetov so bila za 20 mg trikrat na dan 2,92 ($p = 0,0087$), za 40 mg trikrat na dan 4,32 ($p = 0,0004$) in za 80 mg trikrat na dan 5,75 ($p < 0,0001$).

Podatki o dolgoročnem preživetju pri populaciji, ki še ni prejela zdravljenja

Bolniki, vključeni v ključno študijo, so bili primerni za dolgoročno odprto podaljšano študijo. Po 3 letih je 87 % bolnikov prejelo zdravilo v odmerku 80 mg trikrat na dan. V ključni študiji je skupno 207 bolnikov prejelo sildenafil, njihovo dolgoročno preživetje pa je bilo ocenjeno na minimalno 3 leta. Ocenjeno po metodi Kaplan-Meier je pri tej populaciji znašalo 1-letno preživetje 96 %, 2-letno 91 % in 3-letno 82 %. Pri bolnikih iz II. razreda po razvrstitvi SZO je 1-letno preživetje v osnovi znašalo 99 %, 2-letno 91 % in 3-letno 84 %, pri bolnikih iz III. razreda po razvrstitvi SZO pa 94 %, 90 % oz. 81 %.

Učinkovitost pri odraslih bolnikih s PAH (uporabljen v kombinaciji z epoprostenolom)

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija je bila narejena pri 267 bolnikih s PAH, stabiliziranih na intravenskem epoprostenolu. Med bolniki s PAH so bili takšni s primarno pljučno arterijsko hipertenzijo (212/267, 79 %) in takšni s PAH, povezano z boleznimi vezivnega tkiva (55/267, 21 %). Večina bolnikov je bila izhodiščno v funkcijskem razredu II (68/267, 26 %) ali III (175/267, 66 %) po razvrstitvi SZO; manj bolnikov je bilo v razredu I (3/267, 1 %) ali IV (16/267, 6 %); za nekaj bolnikov (5/267, 2 %) funkcijski razred po SZO ni bil znan. Bolnike so randomizirali na placebo ali sildenafil (v fiksni titraciji najprej 20 mg, nato 40 mg in 80 mg trikrat na dan, kot so ga prenašali), uporabljen v kombinaciji z intravenskim epoprostenolom.

Glavni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba razdalje, prehojene med 6-minutnim testom hoje, od izhodišča do 16. tedna. Sildenafil je v primerjavi s placebom statistično pomembno

koristil, glede na prehojeno razdaljo, prehojeno v 6 minutah. Povprečno glede na placebo popravljeno podaljšanje prehojene razdalje je bilo s sildenafilom 26 metrov (95 % IZ: 10,8, 41,2) ($p = 0,0009$). Pri bolnikih z izhodiščno prehojeno razdaljo ≥ 325 metrov je bil učinek zdravljenja 38,4 metra v korist sildenafila; pri bolnikih z izhodiščno prehojeno razdaljo < 325 metrov je bil učinek zdravljenja 2,3 metra v korist placeba. Za bolnike s primarno PAH je bil učinek zdravljenja 31,1 metra, za bolnike s PAH, povezano z boleznimi vezivnega tkiva, pa 7,7 metra. Glede na majhno velikost vzorca je razlika v rezultatih med tema randomiziranimi podskupinama lahko nastala slučajno.

Bolnikom, ki so prejeli sildenafil, se je povprečni pljučni arterijski tlak statistično pomembno znižal v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Ugotovljeni povprečni učinek zdravljenja je bil glede na placebo popravljeno $-3,9$ mmHg v korist sildenafila (95 % IZ: $-5,7$, $-2,1$) ($p = 0,00003$). Sekundarni opazovani dogodek je bil čas do kliničnega poslabšanja, ki je definiran kot čas od randomizacije do prvega pojava kliničnega poslabšanja (smrt, presaditev pljuč, začetek zdravljenja z bosentanom, ali klinično poslabšanje, ki zahteva spremembo pri zdravljenju z epoprostenolom). Zdravljenje s sildenafilom je znatno podaljšalo čas do kliničnega poslabšanja PAH v primerjavi s placebo ($p = 0,0074$). V skupini s placebo je 23 preiskovancev (17,6 %) doživelo klinično poslabšanje v primerjavi z 8 preiskovanci v skupini s sildenafilom (6,0 %).

Podatki o dolgoročnem preživetju za študijo, v kateri so bolniki prejeli še epoprostenol

Bolniki, vključeni v študijo, v kateri so kot dodatno zdravljenje prejeli še epoprostenol, so bili primerni za dolgoročno odprto podaljšano študijo. Po 3 letih je 68 % bolnikov prejelo zdravljenje v odmerku 80 mg trikrat na dan. V ključni študiji je skupno 134 bolnikov prejelo sildenafil, njihovo dolgoročno preživetje pa je bilo ocenjeno na minimalno 3 leta. Pri tej populaciji je 1-letno preživetje ocenjeno po metodi Kaplan-Meier, znašalo 92%, 2-letno preživetje 81 % in 3-letno preživetje 74 %.

Učinkovitost in varnost pri odraslih bolnikih s PAH (uporaba v kombinaciji z bosentanom)

Randomizirana, dvojno slepa, s placebo nadzorovana študija je bila narejena pri 103 klinično stabilnih preiskovancih s PAH (funkcijskega razreda II in III po SZO), ki so se z bosentanom zdravili najmanj tri mesece. Med bolniki s PAH so bili takšni s primarno PAH in z boleznimi vezivnega tkiva povezano PAH. Bolnike so randomizirali na placebo ali sildenafil (20 mg trikrat na dan) v kombinaciji z bosentanom (62,5–125 mg dvakrat na dan). Glavni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba razdalje pri 6MWD od izhodišča do 12. tedna. Rezultati kažejo, da pri sildenafilu (20 mg trikrat na dan) (13,62 m; 95 % IZ: $-3,89$ do 31,12) in placebo (14,08 m; 95 % IZ: $-1,78$ do 29,95) ni pomembne razlike v povprečni spremembi od izhodišča pri 6MWD.

Razlike v 6MWD pa so opazili pri bolnikih s primarno PAH in z boleznimi vezivnega tkiva povezano PAH. Pri preiskovancih s primarno PAH (67 preiskovancev) je bila povprečna sprememba od izhodišča 26,39 m (95 % IZ: 10,70 do 42,08) v skupini s sildenafilom in 11,84 m (95 % IZ: $-8,83$ do 32,52) v skupini s placebo. Pri preiskovancih z boleznimi vezivnega tkiva povezano PAH (36 preiskovancev) pa je bila povprečna sprememba od izhodišča $-18,32$ m (95 % IZ: $-65,66$ do 29,02) v skupini s sildenafilom in 17,50 m (95 % IZ: $-9,41$ do 44,41) v skupini s placebo.

Na splošno so bili neželeni učinki med skupinama (sildenafil in bosentan v primerjavi s samim bosentanom) podobni in skladni z znanim varnostnim profilom sildenafila, kadar se uporablja kot samostojno zdravljenje (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Pediatrična populacija

Skupno 234 preiskovancev, starih od 1 leta do 17 let, je sodelovalo v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebo nadzorovani študiji z vzporednima skupinama, v kateri je bil uporabljen niz odmerkov. Preiskovanci (38 % moških in 62 % žensk) so imeli telesno maso ≥ 8 kg, in so imeli primarno pljučno hipertenzijo (PPH) [33 %] ali PAH kot posledico prirojenega srčnega obolenja [sistemsko-pljučni spoj 37 %, odprava težave s kirurškim posegom 30 %]. V tem preskušanju je bilo 63 od 234 (27 %) bolnikov starih < 7 let (majhen odmerek sildenafila = 2; srednji odmerek = 17; velik odmerek = 28; placebo = 16), 171 od 234 (73 %) bolnikov pa je bilo starih 7 let ali več (majhen odmerek sildenafila = 40; srednji odmerek = 38; in velik odmerek = 49; placebo = 44). Večina

preiskovancev se je na začetku uvrščala v funkcijski razred I po razvrstitvi SZO (75/234, 32 %) ali razred II (120/234, 51 %); manj bolnikov se je uvrščalo v razred III (35/234, 15 %) ali IV (1/234, 0,4 %); pri nekaj bolnikih (3/234, 1,3 %) funkcijski razred po SZO ni bil znan.

Bolniki pred tem niso bili deležni nikakršnega posebnega zdravljenja PAH, uporaba prostaciklina, prostaciklinskih analogov in antagonistov endotelinskih receptorjev med študijo ni bila dovoljena, prav tako pa ni bila dovoljena sočasna uporaba arginina, nitratov, antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa in močnih zaviralcev CYP450 3A4.

Glavni namen raziskave je bil oceniti učinkovitost 16 tednov trajajočega zdravljenja s peroralno uporabljanim sildenafilom pri pediatričnih preiskovancih za izboljšanje zmoglosti prenašanja napora, kot se jo meri s preskusom srčnoplučne obremenitve (CPET - cardiopulmonary exercise test) pri bolnikih, ki so bili glede na razvoj sposobni opravljati ta preskus (n = 115). Sekundarni opazovani dogodki so obsegali hemodinamsko spremljanje, ocenjevanje simptomov, funkcijski razred po SZO, spremembe osnovnega zdravljenja in meritve, povezane s kakovostjo življenja.

Preiskovanci, zdravljeni s sildenafilom, so bili razporejeni v eno izmed treh skupin, režim zdravljenja z majhnimi odmerki (10 mg), srednjimi (10-40 mg) ali velikimi odmerki (20-80 mg) sildenafila, ki so ga prejeli trikrat na dan, ali s placebom. Dejanski odmerki, ki so jih bolniki znotraj skupin prejeli, so bili odvisni od telesne mase (glejte poglavje 4.8). Delež preiskovancev, ki so na začetku prejeli podporno zdravljenje (antikoagulate, digoksin, zaviralce kalcijevih kanalčkov, diuretike in/ali kisik), je bil podoben v združeni skupini, ki je prejela sildenafil (47,7 %) in v skupini, ki je prejela placebo (41,7 %).

Glavni opazovani dogodek je bil glede na placebo popravljen odstotek spremembe pri največji vrednosti VO_2 v primerjavi na izhodiščno vrednost do 16. tedna, kar so ocenjevali s CPET pri skupinah z vsemi odmerki (Preglednica 2). CPET je bilo mogoče ovrednotiti pri skupno 106 izmed 234 (45 %) preiskovancev, v tem številu pa so bili zajeti otroci, stari ≥ 7 let, ki so bili glede na stopnjo razvoja sposobni opraviti preskus. Otroke mlajše od 7ih let (vsi odmerki sildenafila = 47; placebo = 16) je bilo mogoče ovrednotiti le glede sekundarnih opazovanih dogodkov. Povprečne izhodiščne vrednosti največjega volumna porabljenega kisika (VO_2) so bile primerljive v vseh skupinah, v katerih so preiskovanci prejeli sildenafil (17,37 do 18,03 ml/kg/min), v skupini, ki je prejela placebo, pa so bile malo večje (20,02 ml/kg/min). Rezultati glavne analize (vsi odmerki v primerjavi s placebom) niso bili statistično pomembni ($p = 0,056$) (glejte Preglednico 2). Ocenjena razlika med povprečnim odmerkom sildenafila in placebom je znašala 11,33 % (95 % IZ: 1,72 do 20,94) (glejte Preglednico 2).

Preglednica 2: Glede na placebo popravljen % spremembe v primerjavi na izhodiščno vrednost pri največji vrednosti VO_2 v skupini, ki je prejela zdravilo z učinkovino

Skupina z določenim načinom zdravljenja	Ocenjena razlika	95 % interval zaupanja
Majhen odmerek (n = 24)	3,81	-6,11, 13,73
Srednji odmerek (n = 26)	11,33	1,72, 20,94
Velik odmerek (n = 27)	7,98	-1,64, 17,60
Vsi odmerki (n = 77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19, 15,60

n = 29 za skupino, ki je prejela placebo Ocene, temelječe na ANCOVA, s prilagoditvami za kovariate izhodiščne največje vrednosti VO_2 , etiologijo in skupino z določeno telesno maso

Pri indeksu žilnega upora v pljučih (PVRI - pulmonary vascular resistance index) in pri povprečnem arterijskem tlaku v pljučih (mPAP - mean pulmonary arterial pressure) so opažali z odmerkom povezana izboljšanja. Tako v skupini, ki je prejela srednji odmerek, kot tudi v skupini, ki je

prejemala velik odmerek sildenafil, so ugotovili zmanjšanje žilnega upora v pljučih v primerjavi s placebom, in sicer za 18 % (95 % IZ: 2 % do 32 %) oziroma 27 % (95 % IZ: 14 % do 39 %); medtem ko v skupini, ki je prejemala majhen odmerek, niso opazili nobene pomembne razlike v primerjavi s placebom (razlika v obsegu 2 %). V skupinah, ki sta prejemale sildenafil v srednjem in velikem odmerku, so ugotovili spremembe pri povprečnem arterijskem tlaku v pljučih glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom, in sicer v obsegu -3,5 mm Hg (95 % IZ: -8,9, 1,9) oziroma -7,3 mm Hg (95 % IZ: -12,4, -2,1); medtem ko so pri skupini, ki je prejemala majhen odmerek, ugotovili le majhno spremembo v primerjavi s placebom (razlika v obsegu 1,6 mm Hg). Izboljšanja so opazili pri srčnem indeksu pri vseh treh skupinah, ki so prejemale sildenafil v primerjavi s placebom, in sicer za 10 % pri skupini, ki je prejemala majhen odmerek, za 4 % pri skupini, ki je prejemala srednji odmerek, oziroma za 15 % pri skupini, ki je prejemala velik odmerek.

Pomembna izboljšanja pri funkcijskem razredu so ugotovili le pri preiskovancih, ki so prejemale velik odmerek sildenafil v primerjavi s placebom. Razmerja obetov za skupine z majhnim odmerkom v primerjavi s placebom so znašala 0,6 (95 % IZ: 0,18, 2,01), za skupine s srednjim odmerkom 2,25 (95 % IZ: 0,75, 6,69) in za skupine z velikim odmerkom 4,52 (95 % IZ: 1,56, 13,10).

Razširjeni podatki, pridobljeni v daljšem obdobju

Od 234 pediatričnih preiskovancev, ki so se zdravili v kratkoročni, s placebom nadzorovani študiji, jih je bilo 220 vključenih v dolgoročno podaljšano študijo. Preiskovanci, ki so v kratkoročni študiji prejemale placebo, so bili randomizirani v skupine, ki so se zdravile s sildenafilom: preiskovanci s telesno maso ≤ 20 kg so nadaljevali v skupinah s srednjim ali velikim odmerkom (1 : 1), preiskovanci s telesno maso > 20 kg pa v skupinah z majhnim, srednjim ali velikim odmerkom (1 : 1 : 1). Od skupno 229 preiskovancev, ki so prejemale sildenafil, je bilo v skupini z majhnim odmerkom 55 preiskovancev, v skupini s srednjim odmerkom 74 preiskovancev, v skupini z velikim odmerkom pa 100 preiskovancev. Pri kratko- in dolgoročnih študijah je celotno trajanje zdravljenja od začetka dvojno slepe faze za posamezne preiskovance znašalo od 3 do 3.129 dni. V skupini s sildenafilom je bila mediana trajanja zdravljenja s sildenafilom 1.696 dni (pri čemer je bilo izključenih 5 preiskovancev, ki so v dvojno slepi fazi prejemale placebo in jih niso zdravili v dolgoročni podaljšani študiji).

Kaplan-Meierjeva ocena preživetja po 3 letih pri bolnikih, pri katerih je telesna masa na začetku znašala > 20 kg, je bila pri preiskovancih ocenjena kot 94 % v skupinah z majhnim, 93 % v skupinah s srednjim in 85 % v skupinah z velikim odmerkom; pri bolnikih, pri katerih je telesna masa na začetku znašala ≤ 20 kg, je bila ocena preživetja 94 % in 93 % pri preiskovancih v skupinah s srednjim oziroma velikim odmerkom (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Med študijo so poročali o skupno 42 smrtih, bodisi med zdravljenjem ali pa v okviru spremljanja preživetja. 37 smrti se je pojavilo pred odločitvijo Odbora za preverjanje podatkov (DMC – data monitoring committee), da se pri preiskovancih opravi titracija na manjši odmerek, kar je temeljilo na opaženem neravnovesju umrljivosti pri večjih odmerkih sildenafil. Med temi 37 primeri smrti je bilo število smrti (%) v skupini z majhnim odmerkom sildenafil 5/55 (9,1 %), v skupini s srednjim odmerkom 10/74 (13,5 %) in v skupini z velikim odmerkom 22/100 (22 %). Pozneje so poročali o dodatnih 5 primerih smrti. Vzroki smrti so bili povezani s pljučno arterijsko hipertenzijo. Pri pediatričnih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo se ne sme uporabljati odmerkov, večjih od priporočenih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Največjo vrednost VO_2 so ocenili 1 leto po začetku s placebom nadzorovane študije. Izmed tistih preiskovancev, zdravljenih s sildenafilom, ki so bili glede na razvoj sposobni opraviti CPET, pri 59 izmed 114 preiskovancev (52 %) niso ugotovili nobenih odstopanj pri največji vrednosti VO_2 od začetka uporabe sildenafil. Podobno se je pri 191 od 229 preiskovancev (83 %), ki so prejemale sildenafil, po enem letu ocenjevanja funkcijski razred po SZO ohranil ali izboljšal.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje zdravilno učinkovino sildenafil pri novorojenčkih s pljučno arterijsko hipertenzijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Sildenafil se hitro absorbira. Največjo koncentracijo v plazmi doseže v 30 do 120 minutah (mediana 60 minut) po peroralni uporabi na prazen želodec. Povprečna absolutna peroralna biološka uporabnost je 41 % (razpon: od 25 do 63 %). Po peroralni uporabi sildenafila trikrat na dan se AUC in C_{\max} v priporočenem razponu odmerkov (od 20 do 40 mg) večata sorazmerno z odmerkom. Po peroralnih odmerkih 80 mg trikrat na dan so opažali povečanje koncentracije sildenafila v plazmi, ki je bilo več je kot odmerku sorazmerno. Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo je bila peroralna biološka uporabnost sildenafila ob 80 mg trikrat na dan v povprečju za 43 % (90 % IZ: od 27 do 60 %) večja kot ob manjših odmerkih.

Če sildenafil zaužijemo s hrano, se hitrost absorpcije zmanjša s povprečno zakasnitvijo t_{\max} 60 minut in povprečnim zmanjšanjem C_{\max} za 29 %, delež absorpcije pa se pomembneje ne zmanjša (zmanjšanje AUC za 11 %).

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve (V_{ss}) sildenafila v stanju dinamičnega ravnovesja je 105 l, kar kaže, da se sildenafil porazdeli v tkiva. Po peroralnih odmerkih 20 mg trikrat na dan je povprečna največja celotna koncentracija sildenafila v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja približno 113 ng/ml. Sildenafil in njegov glavni krožeči N-dezmetilni presnovek sta približno 96 % vezana na beljakovine v plazmi. Vezava na beljakovine ni odvisna od celotne koncentracije zdravila.

Biotransformacija

Sildenafil v glavnem odstranjujeta jetna mikrosomska izoenzima CYP3A4 (glavna pot) in CYP2C9 (v manjši meri). Glavni presnovek v obtoku nastane z N-demetilacijo sildenafila. Selektivnost tega presnovka za fosfodiesteraze je podobna selektivnosti sildenafila, njegov vpliv na PDE5 pa *in vitro* pomeni približno 50 % vpliva matičnega zdravila. N-dezmetilni presnovek se presnovi naprej; razpolovni čas terminalne faze je približno 4 ure. Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo je koncentracija N-dezmetilnega presnovka v plazmi približno 72 % koncentracije sildenafila po uporabi 20 mg trikrat na dan (kar pomeni 36 % prispevek k farmakološkemu učinku sildenafila). Posledični vpliv na učinkovitost ni znan.

Izločanje

Celotni telesni očistek sildenafila je 41 l/h in razpolovni čas terminalne faze je od 3 do 5 ur. Sildenafil se po peroralni in intravenski uporabi izloči v obliki presnovkov, pretežno v blato (približno 80 % peroralnega odmerka) in v manjši meri v urin (približno 13 % peroralnega odmerka).

Farmakokinetika v posebnih skupinah bolnikov

Starejši

Zdravi starejši prostovoljci (stari 65 let ali več) so imeli manjši očistek sildenafila, zato je bila koncentracija sildenafila in aktivnega N-dezmetilnega presnovka v plazmi pri njih približno 90 % večja kot pri mlajših zdravih prostovoljcih (starih od 18 do 45 let). Zaradi starostnih razlik v vezavi na beljakovine v plazmi so se ustrezne plazemske koncentracije prostega sildenafila povečale za približno 40 %.

Ledvična insuficienca

Pri prostovoljcih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina = 30 do 80 ml/min) se farmakokinetika sildenafila po enem posamičnem 50 mg peroralnem odmerku ni spremenila. Pri prostovoljcih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je bil očistek sildenafila manjši. Zaradi tega se je v primerjavi s prostovoljci brez okvare ledvic enake starosti AUC povečala za 100 % in C_{\max} za 88 %. Poleg tega sta se pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic v primerjavi s preiskovanci z

normalnim delovanjem ledvic pomembno povečali AUC (za 200 %) in C_{\max} (za 79 %) N-dezmetilnega presnovka.

Insuficienca jeter

Pri prostovoljcih z blago do zmerno cirozo jeter (razred A in B po Child-Pughu) je bil očistek sildenafilja manjši, zato je bila AUC za 85 % večja, C_{\max} pa za 47 % večja kot pri prostovoljcih primerljive starosti brez okvare jeter. Poleg tega so pri preiskovancih s cirozo ugotovili pomembno večji AUC (za 154 %) in C_{\max} (za 87 %) N-dezmetilnega presnovka kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Farmakokinetika sildenafilja pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter ni raziskana.

Populacijska farmakokinetika

Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo je bila povprečna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja v proučevanem območju od 20 do 80 mg trikrat na dan od 20 do 50 % večja kot pri zdravih prostovoljcih. C_{\min} je bila dvakrat tolikšna kot pri zdravih prostovoljcih. Oba izsledka kažeta, da je pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo očistek sildenafilja manjši in/ali njegova peroralna biološka uporabnost večja kot pri zdravih prostovoljcih.

Pediatrična populacija

V analizi farmakokinetičnega profila sildenafilja pri bolnikih, ki so bili vključeni v pediatrična klinična preskušanja, se je pokazalo, da je telesna masa dober napovedni dejavnik izpostavljenosti zdravilu pri otrocih. Ocenjeno je bilo, da se vrednosti razpolovnega časa koncentracij sildenafilja v plazmi gibljejo v območju od 4,2 do 4,4 ure za območje telesnih mas od 10 do 70 kg, pri teh vrednostih pa niso ugotovili nobenih razlik, ki bi jih lahko imeli za klinično pomembne. Po enkratnem peroralno uporabljenem 20 mg odmerku sildenafilja je bila C_{\max} ocenjena na 49 ng/ml za 70 kg bolnike in 165 ng/ml za 10 kg bolnike. Po enkratnem peroralno uporabljenem C_{\max} 10 mg odmerku sildenafilja je bila C_{\max} ocenjena na 24 ng/ml za 70 kg bolnike, 53 ng/ml za 20 kg bolnike in 85 ng/ml za 10 kg bolnike. T_{\max} je bila ocenjena na približno 1 uro in je bila skoraj neodvisna od telesne mase.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri izpostavljenosti, ki je približno petdesetkrat presejala pričakovano izpostavljenost ob odmerku 20 mg trikrat na dan pri človeku, so pri mladičih podgan, tretiranih pred skotitvijo in po njej s 60 mg sildenafilja/kg, ugotovili zmanjšanje velikosti legla, manjšo telesno maso mladičev 1. dan in manjše 4-dnevno preživetje. Učinke v predkliničnih študijah so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presejala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Pri klinično pomembnih ravneh izpostavljenosti na živalih ni bilo neželenih učinkov, ki bi lahko bili povezani s klinično uporabo, in ki ne bi bili opaženi tudi pri kliničnih študijah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
kalcijev hidrogenfosfat, brezvodni
natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza

makrogol 6000
smukec
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVdC-aluminijev pretisni omoti ali perforirani pretisni omot z 30, 90, 90x1 ali 300 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02282/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 06.01.2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

06.10.2016