

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Balcoga 20 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele, okrogle (premer: 7,1 mm), bikonveksne filmsko obložene tablete z oznako »20« na eni strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

##### Odrasli

Zdravljenje odraslih bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo v II. in III. funkcijskem razredu po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za izboljšanje sposobnosti za telesno obremenitev. 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 zmóžnosti prenašanja napora oziroma pljučne hemodinamike se je pokazala pri primarni pljučni hipertenziji in pljučni hipertenziji, povezani s prirojenim obolenjem srca (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 s sildenafilom poslabša, je treba pretehtati druge možnosti zdravljenja.

##### Odmerjanje

##### *Odrasli*

JAZMP-IB/012-28.12.2023

Priporočeni odmerek je 20 mg trikrat na dan (TID). Zdravniki naj bolnikom svetujejo, da v primeru, da pozabijo vzeti sildenafil, vzamejo odmerek takoj, ko je možno in nato nadaljujejo z normalnim odmerkom. 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, ki tehtajo < 20 kg je 10 mg trikrat na dan in za bolnike, ki tehtajo > 20 kg je 20 mg trikrat na dan. Pri pediatričnih bolnikih s PAH se ne sme uporabljati odmerkov, večjih od priporočenih (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

20 mg tablete se ne smejo uporabiti v primerih, ko je 10 mg TID predpisana pri mlajših bolnikih. Pri bolnikih, ki tehtajo ≤ 20 kg in mlajših, ki ne morejo pogoltniti tablete, so na voljo druge farmacevtske oblike.

#### *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 dobijo 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 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.

Sildenafil je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) (glejte poglavje 4.3).

##### *Pediatrična populacija (otroci mlajši od 1 leta in novorojenčki)*

Pri novorojenčkih s persistentno pljučno hipertenzijo se sildenafil ne sme uporabljati izven obsega odobrenih indikacij, saj je tveganje zdravljenja večje od koristi (glejte poglavje 5.1). Varnost in učinkovitost sildenafil pri drugih stanjih pri otrocih, mlajših od 1 leta, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

##### *Prekinitev zdravljenja*

Omejeni podatki kažejo, da nenadne prekinitve uporabe sildenafilu 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

Sildenafil je samo za peroralno uporabo. Tablete je treba vzeti približno 6 do 8 ur narazen, s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

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

Sočasno dajanje zaviralcev PDE5, vključno s sildenafilom, skupaj s stimulatorji gvanilat-ciklaz, 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 o nedavni možganski kapi ali miokardnem infarktu,
- s hudo hipotenzijo (krvni tlak < 90/50 mmHg) ob uvedbi.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Učinkovitost sildenafilu ni ugotovljena pri bolnikih s hudo pljučno arterijsko hipertenzijo (funkcijski razred IV). Če se klinično stanje poslabša, je treba razmisliti o uporabi zdravil, ki pridejo v poštev 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 v funkcijskem razredu I po SZO.

Študije s sildenafilom so izvedli pri oblikah pljučne arterijske hipertenzije, ki je bila sorodna primarni (idiopatski), povezana z boleznimi vezivnega tkiva ali sorodna oblikam PAH, povezanim s prirojenim srčnim obolenjem (glejte poglavje 5.1). Uporaba sildenafilu pri drugih oblikah PAH 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 PAH ne sme uporabljati (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.1).

### Retinitis pigmentosa

Varnost sildenafilu ni raziskana pri bolnikih z znanimi dednimi degenerativnimi boleznimi mrežnice, npr. pri *retinitis pigmentosa* (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 iztočnega dela levega prekata ali motnjami avtonomnega uravnavanja krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

### Srčnožilni dejavniki tveganja

V obdobju trženja so v časovni povezanosti s sildenafilom, uporabljenim za erektilno disfunkcijo pri moških, poročali o resnih kardiovaskularnih 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 kardiovaskularne 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. s srpastocelično anemijo, 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 pulmonalno 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.

### Učinki na vid

V povezavi z jemanjem sildenafilu in drugih zaviralcev PDE5 so spontano poročali o primerih okvar vida. V povezavi z jemanjem sildenafilu in drugih zaviralcev PDE5 so spontano in med opazovalno študijo poročali o primerih nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije, redke bolezni (glejte poglavje 4.8). V primeru kakršne koli nenadne okvare vida je treba zdravljenje nemudoma prekiniti ter razmisliti o alternativnem zdravljenju (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

antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa, pred uvedbo sildenafilu 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 sildenafilu pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi ali z aktivno peptično razjedo ni. Zato smejo takšni bolniki sildenafilu 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.

#### Veno-okluzivna bolezen

Podatkov o sildenafilu pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo, povezano s pljučno veno-okluzivno 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 sildenafilu pri bolnikih s pljučno hipertenzijo pojavijo znaki pljučnega edema, je zato treba razmisliti o možnosti spremljajoče veno-okluzivne bolezni.

#### Uporaba sildenafilu z bosentanom

Učinkovitost sildenafilu pri bolnikih, ki že prejemajo zdravljenje z bosentanom, ni bila zanesljivo dokazana (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

#### Sočasna uporaba z drugimi zaviralci PDE5

Varnosti in učinkovitosti sildenafilu, kadar se uporablja hkrati z drugimi zaviralci PDE5, vključno z zdravilom Viagra, pri bolnikih s PAH niso raziskali, zato sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### Zdravilo Balcoga vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

## **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 peroralnega sildenafilu in intravenskega epoprostenola (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

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

Varnost in učinkovitost sildenafilila, 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 sildenafilila zmanjša in/ali se njegova peroralna biološka uporabnost poveča, če 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 sildenafilila. V primerjavi z bolniki, ki niso dobivali substratov CYP3A4 oz. substratov CYP3A4 in antagonistov beta, je bila izpostavljenost sildenafililu pri prejemnikih substratov CYP3A4 večja za 43 %, pri prejemnikih substratov CYP3A4 in antagonistov adrenergičnih receptorjev beta pa za 66 %. Izpostavljenost sildenafililu 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 sildenafililu, ki so jo opazili v specifično zasnovanih študijah interakcij z zaviralci CYP3A4 (razen najmočnejših zaviralcev CYP3A4, kot so ketokonazol, itrakonazol, ritonavir).

Kaže, da induktorji CYP3A4 pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo močno vplivajo na farmakokinetiko sildenafilila. 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 sildenafilila v odmerku 80 mg trikrat na dan (v stanju dinamičnega ravnovesja), 6 dni pri zdravih prostovoljcih je povzročila 63 % zmanjšanje AUC sildenafilila. Populacijska farmakokinetična analiza podatkov o sildenafililu pri odraslih bolnikih s PAH iz kliničnih preskušanj, vključno z 12-tedensko študijo za oceno učinkovitosti in varnosti peroralnega sildenafilila 20 mg trikrat na dan, kadar so ga dodajali stabilnemu odmerku bosentana (62,5–125 mg dvakrat na dan), je pokazala zmanjšanje izpostavljenosti sildenafililu ob sočasni uporabi z bosentanom, kar je podobno ugotovitvam pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Učinkovitost sildenafilila 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 sildenafilila (posamičen odmerek 100 mg) je povzročila 300 %, tj. 4-kratno, povečanje  $C_{max}$  sildenafilila in 1.000 %, tj. 11-kratno, povečanje AUC sildenafilila v plazmi. Po 24 urah je bila koncentracija sildenafilila v plazmi še vedno približno 200 ng/ml v primerjavi s približno 5 ng/ml v primeru, ko je bil sildenafilil 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 sildenafilu 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) sildenafilu. 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 eliminacije ali na poznejši razpolovni čas sildenafilu 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 sildenafilu v plazmi. Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pri najmočnejših zaviralcih CYP3A4, npr. pri ketokonazolu in itrakonazolu, bi lahko pričakovali 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 sildenafilu.

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

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

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

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

#### *Učinki sildenafilu na druga zdravila*

##### Študije *in vitro*

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

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

##### Študije *in vivo*

Med sočasno uporabo sildenafilu (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 stopnjeval hipotenzivnih učinkov alkohola pri zdravih prostovoljcih, ki so imeli povprečno največjo 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 PAH 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 poglavji 4.4 in 5.1).

V specifični interakcijski študiji, v kateri so hipertenzivni bolniki dobivali 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 sildenafilu samega zdravim prostovoljcem.

V treh specifičnih študijah interakcij med zdravili so bolnikom z benigno hiperplazijo prostate (BPH), stabiliziranim na zdravljenju z doksazosinom, dali antagonist 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. Ta poročila so obsegala omotico in vrtoglavico, ne pa sinkope. Sočasna uporaba sildenafilu pri bolnikih, ki dobivajo zdravljenje 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 dušikov oksid/cGMP (glejte poglavje 5.1) in tako okrepi hipotenzivno delovanje nitratov, zato je njegova sočasna uporaba z donorji dušikovega oksida ali nitriti v kakršni koli 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.

Dodatek enkratnega odmerka sildenafilu sakubitri/valsartanu v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s hipertenzijo je bil povezan s pomembno večjim znižanjem krvnega tlaka v primerjavi z dajanjem samega sakubitri/valsartana. Zato je v primeru uvedbe zdravljenja s sildenafilom pri bolnikih, ki se zdravijo s sakubitri/valsartanom, potrebna previdnost.

#### 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 sildenafilu 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 sildenafilu pri nosečnicah ne smete uporabljati, če to ni nujno potrebno.

#### Dojenje

Zadostnih in dobro nadzorovanih študij pri doječih materah niso izvajali. Podatki, pridobljeni pri eni doječi materi, kažejo, da se sildenafilu in njegov aktivni presnovek N-dezmetil-sildenafilu izločata v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah. Klinični podatki o neželenih učinkih pri dojenčkih niso na voljo, vendar ni pričakovati, da bi zaužite količine povzročile neželene učinke. Zdravnik mora skrbno oceniti klinično potrebo matere po sildenafilu in morebitne neželene učinke na dojenčka.

#### Plodnost

Predklinični podatki na podlagi običajnih študij plodnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Sildenafilu ima zmeren vpliv na sposobnost upravljanja vozil in 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 sildenafilu nanje vpliva.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

V ključni, s placebom nadzorovani študiji sildenafilu za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, je

skupno 207 bolnikov bilo 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 prekinitvev 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 placebo, 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 placebo, v kateri so preučevali sildenafil kot dodatek intravenskemu epoprostenolu pri pljučni arterijski hipertenziji, je skupno 134 bolnikov dobivalo 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 prekinitvev zaradi neželenih učinkov je bila med bolniki, ki so dobivali sildenafil/epoprostenol, 5,2 % in pri tistih, ki so dobivali placebo/epoprostenol, 10,7 %. Novo opisani neželeni učinki, pogostejši v skupini, ki je dobivala 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 dobivali sildenafil/epoprostenol, kot pri tistih, ki so dobivali 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 placebo 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 v primerjavi s placebo, so bili glavobol, zardevanje, dispepsija, driska in bolečine v okončinah. V študiji za oceno učinkov različnih velikosti odmerkov sildenafilu so bili podatki o varnosti za sildenafil 20 mg trikrat na dan (priporočeni odmerek) in za sildenafil 80 mg trikrat na dan (4-kratnik priporočene odmerka) skladni z ugotovljenim varnostnim profilom sildenafilu iz predhodnih študij pri odraslih s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH).

#### 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 placebo nadzorovanih študij pljučne arterijske hipertenzije ob odmerkih 20, 40 ali 80 mg trikrat na dan pogostejši pri jemanju zdravila (razlika > 1 %), so prikazani v spodnji preglednici 1 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.

#### **Preglednica 1: Neželeni učinki iz s placebo nadzorovanih študij sildenafilu pri bolnikih s PAH in izkušenj iz obdobja trženja zdravila pri odraslih**

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme (V. 14.0)	Neželeni učinek
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	
pogosti	flegmona, gripa, bronhitis, sinuzitis, rinitis,

	gastroenteritis
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
pogosti	anemija
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
pogosti	zastajanje tekočine
<b>Psihiatrične motnje</b>	
pogosti	nespečnost, anksioznost
<b>Bolezni živčevja</b>	
zelo pogosti	glavobol
pogosti	migrena, tremor, parestezija, pekoč občutek, hipestezija
<b>Očesne bolezni</b>	
pogosti	mrežnična krvavitev, okvara vida, zamegljen vid, fotofobija, kromatopsija, cianopsija, draženje oči, očesna hiperemija
občasni	zmanjšanje ostrine vida, diplopija, nenormalni občutki v očesu
neznana	<i>neareritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION)*, zapora mrežnične vene*, izpad vidnega polja*</i>
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
pogosti	vertigo
neznana	<i>nenadna izguba sluha</i>
<b>Žilne bolezni</b>	
zelo pogosti	zardevanje
neznana	<i>hipotenzija</i>
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
pogosti	epistaksa, kašelj, zamašenost nosu
<b>Bolezni prebavil</b>	
zelo pogosti	diareja, dispepsija
pogosti	gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, hemoroidi, napenjanje v trebuhu, suha usta
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
pogosti	alopecija, eritem, nočno znojenje
neznana	<i>izpuščaj</i>
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
zelo pogosti	bolečine v okončinah
pogosti	mialgija, bolečine v hrbtu

<b>Bolezni sečil</b>	
občasni	hematurija
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	
občasni	krvavitev iz penisa, hemospermija, ginekomastija
neznana	<i>priapizem, močnejša erekcija</i>
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
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 sildenafilu pri bolnikih, starih od 1 leta do 17 let, s pljučno arterijsko hipertenzijo, je skupno 174 bolnikov trikrat na dan prejemalo bodisi majhen odmerek (10 mg pri bolnikih s telesno maso > 20 kg; noben bolnik s telesno maso ≤ 20 kg ni prejemal 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) sildenafilu, 60 bolnikov pa je prejemalo 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 učinkovino sildenafil, so nadaljevali z enakim režimom zdravljenja, medtem ko so bili preiskovanci, ki so v kratkoročni študiji prejemali 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 prejemali 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, sensorinevralna 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 zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana; Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.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 odmerkov 200 mg 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 urinu.

## **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 za ciklični gvanozinmonofosfat (cGMP) specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5). 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 v povirju 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 fototransdukcijsko pot v mrežnici. Selektivnost je 80-kratna v primerjavi s PDE1 in prek 700-kratna v primerjavi s PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 in 11. Selektivnost sildenafil 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 sildenafilu 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 sildenafilu pri 14 bolnikih s hudo boleznijo koronarnih arterij (> 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 %. Sildenafil 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. Sildenafil ne vpliva na ostrino vida ali razločevanje kontrasta. V majhni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s potrjeno zgodnjo starostno degeneracijo makule (n = 9) sildenafil v enkratnem 100 mg odmerku ni povzročil pomembnih sprememb na opravljenih preiskavah vida (ostrina vida, Amslerjeva mrežica, ločevanje barv na simuliranem semaforju, Humphreyev perimeter 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 na eno od štirih vrst obravnave: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg ali sildenafil 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 v funkcijskem razredu II (107/277, 39 %) ali III (160/277, 58 %) po razvrstitvi SZO, s povprečno doseženo razdaljo 378 metrov oz. 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 skrčitvenim deležem levega prekata < 0,2.

Sildenafil (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 sildenafilu v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Za placebo korigirano povečanje 6MWD je bilo za 20 mg sildenafilu trikrat na dan 45 metrov ( $p < 0,0001$ ), za 40 mg trikrat na dan 46 metrov ( $p < 0,0001$ ) in za 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 (za placebo korigirano izboljšanje je bilo za 20 mg sildenafilu trikrat na dan 58 metrov, za 40 mg trikrat na dan 65 metrov in za 80 mg trikrat na dan 87 metrov).

Analiza funkcijskega razreda po razvrstitvi SZO je pokazala statistično pomembno povečanje 6MWD v skupini z 20 mg odmerkom. Pri II. in III. razredu so ugotovili placebo korigirani povečanja 49 metrov ( $p = 0,0007$ ) oz. 45 metrov ( $p = 0,0031$ ).

Izboljšanje 6MWD je bilo opazno po 4 tednih zdravljenja in ta učinek se je ohranil v 8. in 12. tednu. 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 na vseh treh odmerkih sildenafilu sta se povprečni pljučni arterijski tlak in sprememba pljučne žilne upornosti statistično pomembno znižali v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo. Za placebo korigiran učinek zdravljenja na povprečni pljučni arterijski tlak je bil za 20 mg sildenafilu trikrat na dan  $-2,7$  mmHg ( $p = 0,04$ ), za 40 mg trikrat na dan  $-3,0$  mmHg ( $p = 0,01$ ) in za 80 mg trikrat na dan  $-5,1$  mmHg ( $p < 0,0001$ ).

Za placebo korigiran učinek zdravljenja na pljučno žilno upornost je bil za 20 mg sildenafilu trikrat na dan  $-178$  din.s/cm<sup>5</sup> ( $p = 0,0051$ ), za 40 mg trikrat na dan  $-195$  din.s/cm<sup>5</sup> ( $p = 0,0017$ ) in za 80 mg trikrat na dan  $-320$  din.s/cm<sup>5</sup> ( $p < 0,0001$ ). Odstotek znižanja pljučne žilne upornosti (11,2 % za 20 mg trikrat na dan, 12,9 % za 40 mg trikrat na dan in 23,3 % za 80 mg trikrat na dan) je bil po 12 tednih proporcionalno večji kot znižanje sistemske žilne upornosti (7,2 % za 20 mg trikrat na dan, 5,9 % za 40 mg trikrat na dan in 14,4 % za 80 mg trikrat na dan). 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 zdravljenje v odmerku 80 mg trikrat na dan. V ključni študiji je skupno 207 bolnikov dobivalo sildenafilu, njihovo dolgoročno preživetje pa je bilo ocenjeno na minimalno 3 leta. Pri tej populaciji je 1-, 2- in 3-letno preživetje, ocenjeno po metodi Kaplan-Meier, znašalo 96 %, 91 % oz. 82 %. Pri bolnikih iz II. razreda po razvrstitvi SZO je 1-, 2- in 3-letno preživetje v osnovi znašalo 99 %, 91 % oz. 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, kar zadeva razdaljo, prehojeno v 6 minutah. Povprečno za placebo korigirano podaljšanje prehojene razdalje je bilo s sildenafilom 26 metrov (95 % IZ: 10,8, 41,2) ( $p = 0,0009$ ). Pri bolnikih z izhodiščno prehojeno razdaljo  $\geq 325$  metrov je bil učinek zdravljenja 38,4 metra v korist sildenafil; 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 dobivali sildenafil, se je povprečni pljučni arterijski tlak statistično pomembno znižal v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo. Ugotovljeni povprečni za placebo korigirani učinek zdravljenja je bil -3,9 mmHg v korist sildenafil (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 placebom ( $p = 0,0074$ ). V skupini s placebom 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 zdravilo v odmerku 80 mg trikrat na dan. V ključni študiji je skupno 134 bolnikov dobivalo sildenafil, njihovo dolgoročno preživetje pa je bilo ocenjeno na minimalno 3 leta. Pri tej populaciji je 1-, 2- in 3-letno preživetje, ocenjeno po metodi Kaplan-Meier, znašalo 92 %, 81 % in 74 %.

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

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom 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 placebom. 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 placebom.

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

#### Učinki na umrljivost pri odraslih s PAH

Študijo za preučitev učinkov različnih velikosti odmerkov sildenafilu na umrljivost pri odraslih s PAH so opravili po tem, ko so opazili večje tveganje za umrljivost pri pediatričnih bolnikih, ki so v dolgoročnem podaljšanju pediatričnega kliničnega preskušanja na podlagi telesne mase jemali velik odmerek sildenafilu trikrat na dan, v primerjavi s tistimi, ki so jemali manjši odmerek (glejte spodaj Pediatrična populacija – Pljučna arterijska hipertenzija – Razširjeni podatki, pridobljeni v daljšem obdobju).

Študija je bila randomizirana, dvojno slepa študija z vzporednima skupinama pri 385 odraslih s PAH. Bolnike so naključno razporedili v razmerju 1 : 1 : 1 v eno od treh skupin odmerjanja (5 mg trikrat na dan (4-krat manj od priporočenega odmerka), 20 mg trikrat na dan (priporočeni odmerek) in 80 mg trikrat na dan (4-kratnik priporočenega odmerka)). Večina preiskovancev se predhodno še ni zdravila zaradi PAH (83,4 %). Pri večini preiskovancev je bila etiologija PAH idiopatska (71,7 %).

Najpogostejši funkcijski razred po SZO je bil razred III (57,7 % preiskovancev). Vse tri skupine so bile dobro uravnotežene glede izhodiščnih demografskih značilnosti, anamneze zdravljenja PAH in etiologije PAH v stratumih ter glede kategorij funkcijskih razredov po SZO.

Stopnje umrljivosti so bile 26,4 % (n = 34) pri odmerku 5 mg trikrat na dan, 19,5 % (n = 25) pri odmerku 20 mg trikrat na dan in 14,8 % (n = 19) pri odmerku 80 mg trikrat na dan.

#### Pediatrična populacija

##### Pljučna arterijska hipertenzija

Skupno 234 preiskovancev, starih od 1 leta do 17 let, je sodelovalo v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom nadzorovani študiji z vzporednima skupinama, v kateri je bil uporabljen niz odmerkov. Preiskovanci (38 % moških in 62 % žensk) so imeli telesno maso  $\geq 8$  kg, in so imeli primarno pljučno hipertenzijo (PPH) [33 %] ali PAH kot posledico prirojenega srčnega obolenja [sistemska-pljučni spoj 37 %, odprava težave s kirurškim posegom 30 %]. V tem preskušanju je bilo 63 od 234 (27 %) bolnikov starih  $< 7$  let (majhen odmerek sildenafilu = 2; srednji odmerek = 17; velik odmerek = 28; placebo = 16), 171 od 234 (73 %) bolnikov pa je bilo starih 7 let ali več (majhen odmerek sildenafilu = 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 zmožnosti prenašanja napora, kot se jo meri s preskusom srčnopljučne 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) sildenafilu, 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 s placebom korigiran odstotek spremembe pri največji vrednosti VO<sub>2</sub> glede 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  $\geq 7$  let, ki so bili glede na stopnjo razvoja sposobni opraviti preskus. Otroke v starosti  $< 7$  let (vsi odmerki sildenafilu = 47; placebo = 16) je bilo mogoče ovrednotiti le glede sekundarnih opazovanih dogodkov. Povprečne izhodiščne vrednosti največjega volumna porabljenega kisika (VO<sub>2</sub>) 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 sildenafilu in placebom je znašala 11,33 % (95 % IZ: 1,72 do 20,94) (glejte Preglednico 2).

**Preglednica 2: S placebom korigiran % spremembe glede na izhodiščno vrednost pri največji vrednosti VO<sub>2</sub> v skupini, ki je prejela aktivno zdravilo**

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

(p = 0.056)

*n = 29 za skupino, ki je prejela placebo*

*Ocene, temelječe na ANCOVA, s prilagoditvami za kovariate izhodiščne največje vrednosti VO<sub>2</sub>, 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 prejela 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 prejela majhen odmerek, niso opazili nobene pomembne razlike v primerjavi s placebom (razlika v obsegu 2 %). V skupinah, ki sta prejeli 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 prejela majhen odmerek, ugotovili le majhno spremembo v primerjavi s placebom (razlika v obsegu 1,6 mm Hg). Izboljšanja so opažali pri srčnem indeksu pri vseh treh skupinah, ki so prejemale sildenafil v primerjavi s placebom, in sicer za 10 % pri skupini, ki je prejela majhen odmerek, za 4 % pri skupini, ki je prejela srednji odmerek, oziroma za 15 % pri skupini, ki je prejela velik odmerek.

Pomembna izboljšanja pri funkcijskem razredu so ugotovili le pri preiskovancih, ki so prejeli velik odmerek sildenafil v primerjavi s placebom. Razmerja obetov za skupine z majhnim, srednjim in velikim odmerkom v primerjavi s placebom so znašala 0,6 (95 % IZ: 0,18, 2,01), 2,25 (95 % IZ: 0,75, 6,69) oziroma 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 prejeli placebo, so bili randomizirani v skupine, ki so se zdravile s sildenafilom: preiskovanci s telesno maso  $\leq 20$  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 prejeli 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 prejeli 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 ocenjena kot 94 %, 93 % in 85 % pri preiskovancih v skupinah z majhnim, srednjim oziroma velikim odmerkom; pri bolnikih, pri katerih je telesna masa na začetku znašala  $\leq 20$  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 PAH. Pri pediatričnih bolnikih s PAH 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 prejeli sildenafil, po enem letu ocenjevanja funkcijski razred po SZO ohranil ali izboljšal.

#### Persistentna pljučna hipertenzija pri novorojenčkih

V randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano vzporedno študijo z dvema krakoma je bilo vključenih 59 novorojenčkov s persistentno pljučno hipertenzijo (PPHN – persistent pulmonary hypertension of the newborn) ali hipoksično respiratorno odpovedjo (HRF – hypoxic respiratory failure) in s tveganjem za PPHN z oksigenacijskim indeksom (OI – oxygenation index)  $> 15$  in  $< 60$ . Primarni cilj študije je bila ocena učinkovitosti in varnosti zdravljenja z intravensko apliciranim sildenafilom, dodanim terapiji z vdihavanjem dušikovega oksida (iNO – inhaled nitric oxide), v primerjavi s samostojno aplikacijo iNO.

Druga glavna opazovana dogodka sta bila stopnja neuspešnosti zdravljenja, definirana kot potreba po dodatnem zdravljenju PPHN, potreba po zunajtelesni membranski oksigenaciji (ECMO – extracorporeal membrane oxygenation) ali smrt tekom študije; in čas zdravljenja z iNO po uvedbi intravenskega preiskovanega zdravila pri bolnikih brez neuspešnega zdravljenja. Razlika v stopnji neuspešnosti zdravljenja med dvema preučevanima skupinama ni bila statistično pomembna (27,6 % in 20,0 % pri skupini, ki je prejela iNO + intravensko apliciran sildenafil v primerjavi s skupino, ki je prejela iNO + placebo). Za bolnike brez neuspešnega zdravljenja je bil povprečen čas zdravljenja z iNO po uvedbi intravenskega preiskovanega zdravila enak, približno 4,1 dni, za obe preučevani skupini.

Poročali so o neželenih učinkih in hudih neželenih učinkih, povzročenih z zdravljenjem pri 22 (75,9 %) in 7 (24,1 %) bolnikih v skupini, ki je prejela iNO + intravensko apliciran sildenafil in pri 19 (63,3 %) ter 2 (6,7 %) bolnikih v skupini, ki je prejela iNO + placebo. Najpogosteje poročani neželeni učinki povzročeni z zdravljenjem iNO + intravensko apliciran sildenafil so bili hipotenzija (8 [27,6 %] bolnikov), hipokaliemija (7 [24,1 %] bolnikov), anemija in odtegnitveni sindrom (4 [13,8 %] bolniki z vsakim neželenim učinkom) in bradikardija (3 [10,3 %] bolnik). V skupini, ki je prejela iNO + placebo so se pojavili pnevmotoraks pri (4 [13,3 %] bolnik), anemija, edem, hiperbilirubinemija, povečane koncentracije C-reaktivnega proteina ter hipotenzija pri (3 [10,0 %] bolnikih z vsakim neželenim učinkom) (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 sildenafil 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 sildenafil v plazmi, ki je bilo več kot odmerku sorazmerno. Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo je bila peroralna biološka uporabnost sildenafil 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 ( $V_{ss}$ ) sildenafil 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 sildenafil 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 jetrna mikrosomska izoenzima CYP3A4 (glavna pot) in CYP2C9 (v manjši meri). Glavni presnovek v obtoku nastane z N-demetilacijo sildenafil. Selektivnost tega presnovka za fosfodiesteraze je podobna selektivnosti sildenafil, 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 sildenafil po uporabi 20 mg trikrat na dan (kar pomeni 36 % prispevek k farmakološkimi učinkom sildenafil). Posledični vpliv na učinkovitost ni znan.

#### Izločanje

Celotni telesni očistek sildenafil 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 blatu (približno 80 % peroralnega odmerka) in v manjši meri v urinu (približno 13 % peroralnega odmerka).

#### Farmakokinetika v posebnih skupinah bolnikov

##### *Starejši*

Zdravi starejši prostovoljci (stari 65 let ali več) so imeli manjši očistek sildenafil, zato je bila koncentracija sildenafil 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 sildenafil povečale za približno 40.

##### *Ledvična insuficienca*

Pri prostovoljcih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina = 30 do 80 ml/min) se farmakokinetika sildenafil po enem posamičnem 50 mg peroralnem odmerku ni spremenila. Pri prostovoljcih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je bil očistek sildenafil 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.

##### *Jetrna insuficienca*

Pri prostovoljcih z blago do zmerno cirozo jeter (razred A in B po Child-Pughu) je bil očistek sildenafil 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 sildenafilila pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic 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 sildenafilila manjši in/ali njegova peroralna biološka uporabnost večja kot pri zdravih prostovoljcih.

#### *Pediatrična populacija*

V analizi farmakokinetičnega profila sildenafilila 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 sildenafilila 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.  $C_{max}$  po enkratnem peroralno uporabljenem 20 mg odmerku sildenafilila je bila ocenjena na 49, 104 oziroma 165 ng/ml za 70, 20 oziroma 10 kg bolnike.  $C_{max}$  po enkratnem peroralno uporabljenem 10 mg odmerku sildenafilila je bila ocenjena na 24, 53 oziroma 85 ng/ml za 70, 20 oziroma 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, zdravljenih pred skotitvijo in po njej s 60 mg sildenafilila/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)  
premreženi natrijev karmelozat  
kopovidon  
magnezijev stearat

### **Filmska obloga**

hipromeloza  
titanov dioksid (E 171)  
makrogol 4000

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebni posebni pogoji.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz PVC/Aclar/aluminija.

Velikosti pakiranj: 30, 90, 100, 150, 300 in povezano pakiranje po 300 (2 pakiranj po 150) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sandoz d.d., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/16/02254/001-005

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 2. 11. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 4. 4. 2023

JAZMP-IB/012-28.12.2023

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

28.12.2023