

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Sildenafil Alpha-Medical 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg sildenafilila (u obliku sildenafilicitrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele do skoro bijele, okrugle, filmom obložene tablete promjera 7,1 mm±0,2 mm i debljine 3,2 mm±0,4 mm s oznakom "C 89" na jednoj i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

Liječenje odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) funkcionalnog stupnja II i III prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), a u cilju poboljšanja tjelesne sposobnosti. Dokazana je djelotvornost u primarnoj plućnoj hipertenziji i plućnoj hipertenziji povezanoj s bolešću vezivnog tkiva.

Pedijatrijska populacija

Liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 17 godina s plućnom arterijskom hipertenzijom. Djelotvornost u smislu poboljšanja tjelesne sposobnosti ili plućne hemodinamike dokazana je u primarnoj plućnoj hipertenziji i plućnoj hipertenziji povezanoj s prirođenom srčanom bolešću (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati isključivo liječnik s iskustvom u liječenju plućne arterijske hipertenzije. U slučaju kliničkog pogoršanja unatoč liječenju sildenafilom, treba razmotriti druge mogućnosti liječenja.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza je 20 mg tri puta na dan. Liječnici trebaju savjetovati bolesnicima koji zaborave uzeti lijek da ga uzmu što prije, a zatim nastave s uobičajenom dozom. Bolesnici ne smiju uzeti dvostruku dozu kako bi nadoknadili propuštenu dozu.

Pedijatrijska populacija (1 do 17 godina)

Za pedijatrijske bolesnike u dobi od 1 do 17 godina preporučena doza u bolesnika tjelesne težine ≤ 20 kg iznosi 10 mg tri puta na dan, a u bolesnika tjelesne težine > 20 kg ona iznosi 20 mg tri puta na dan. U pedijatrijskih bolesnika s PAH-om ne smiju se

primjenjivati više doze od preporučenih (vidjeti i dijelove 4.4 i 5.1). Tableta od 20 mg se ne bi trebala koristiti u slučajevima kada treba primijeniti 10 mg tri puta na dan u mladih bolesnika. Preporučene terapijske doze u pedijatrijskoj populaciji (<18 godina) ne mogu se postići s ovim lijekom te stoga nije moguće dati preporuku o doziranju. Za primjenu u bolesnika tjelesne težine ≤ 20 kg i drugih mladih bolesnika koji ne mogu progutati tablete dostupni su drugi farmaceutski oblici lijeka.

Bolesnici koji uzimaju druge lijekove

Općenito, bilo kakva prilagodba doze smije se primijeniti samo nakon pažljive procjene koristi i rizika. Mora se razmotriti snižavanje doze na 20 mg dva puta na dan kada se sildenafil primjenjuje u bolesnika koji već primaju inhibitore CYP3A4 poput eritromicina ili sakvinavira. Preporučuje se snižavanje doze na 20 mg jedanput na dan u slučaju istovremene primjene sa snažnijim inhibitorima CYP3A4: klaritromicinom, telitromicinom i nefazodonom. Za informacije o primjeni sildenafilu s najsnažnijim inhibitorima CYP3A4, vidjeti dio 4.3. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu sildenafilu kada se primjenjuje istovremeno s induktorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Stariji (≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika. Klinička djelotvornost mjerena 6-minutnom postignutom udaljenošću hodom može biti manja u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, uključujući i teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min). Snižavanje doze na 20 mg dva puta na dan treba razmotriti nakon pažljive procjene koristi i rizika samo ako bolesnik dobro ne podnosi lijek.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu u bolesnika s oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A i B). Snižavanje doze na 20 mg dva puta na dan treba razmotriti nakon pažljive procjene koristi i rizika samo ako bolesnik dobro ne podnosi lijek.

Sildenafil je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija (djeca mlađa od 1 godine i novorođenčad)

Sildenafil se ne smije primjenjivati u novorođenčadi s perzistentnom plućnom hipertenzijom novorođenčeta izvan odobrenih indikacija budući da rizici nadmašuju korist (vidjeti dio 5.1). Sigurnost i djelotvornost sildenafilu u drugim stanjima u djece mlađe od 1 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Prekid liječenja

Ograničeni podaci upućuju na to da nagli prekid primjene sildenafilu nije povezan s povratnim pogoršanjem plućne arterijske hipertenzije. Međutim, kako bi se izbjeglo eventualno naglo pogoršanje kliničkog stanja tijekom ukidanja terapije, mora se razmotriti postupno smanjivanje doze. Preporučuje se pojačan nadzor tijekom razdoblja ukidanja lijeka.

Način primjene

Sildenafil Alpha-Medical 20 mg filmom obložene tablete primjenjuju se kroz usta. Tablete treba uzimati u razmaku od oko 6 do 8 sati, s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s donorima dušikova oksida (poput amil nitrita) ili nitratima u bilo kojem

obliku, zbog hipotenzivnih učinaka nitrata (vidjeti dio 5.1).

Istodobna primjena PDE5 inhibitora, uključujući sildenafil, zajedno sa stimulatorima gvanilat ciklaze, kao što je riociguat, je kontraindicirana i može potencijalno dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5).

Kombinacija s najsnažnijim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itraconazolom, ritonavirovom) (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici koji su izgubili vid na jednom oku zbog nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije (NAION), bez obzira na to je li ta epizoda povezana s prethodnim izlaganjem inhibitorima PDE5 (vidjeti dio 4.4).

Sigurnost sildenafilu nije ispitana u sljedećim podskupinama bolesnika te je njegova primjena stoga kontraindicirana:

u bolesnika s teškim oštećenjem jetre,

u bolesnika koji su nedavno imali moždani udar ili infarkt miokarda,

u bolesnika koji kod uvođenja lijeka imaju tešku hipotenziju (krvni tlak < 90/50 mmHg).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nije utvrđena djelotvornost sildenafilu u bolesnika s teškom plućnom arterijskom hipertenzijom (funkcionalni stupanj IV). Ako se klinička situacija pogoršava, mora se razmotriti primjena lijekova koji se preporučuju u teškoj fazi bolesti (npr. epoprostenol) (vidjeti dio 4.2). Nije utvrđena ravnoteža koristi i rizika primjene sildenafilu u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom funkcionalnog stupnja I prema SZO klasifikaciji.

Ispitivanja sildenafilu provedena su u sljedećim oblicima plućne arterijske hipertenzije: primarnoj (idiopatskoj), onoj povezanoj s bolešću vezivnog tkiva i onoj povezanoj s prirodnom bolešću srca (vidjeti dio 5.1). Ne preporučuje se primjena sildenafilu u drugim oblicima PAH-a.

U dugoročnom produljenju ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika opažena je povećana smrtnost u bolesnika koji su primali veće doze od preporučenih. Stoga se u pedijatrijskih bolesnika s PAH-om ne smiju primjenjivati više doze od preporučenih (vidjeti i dijelove 4.2 i 5.1).

Retinitis pigmentosa

Sigurnost sildenafilu nije ispitivana u bolesnika s poznatim nasljednim degenerativnim poremećajima mrežnice, kakav je *retinitis pigmentosa* (manji dio tih bolesnika ima genetske poremećaje mrežničnih fosfodiesteraza) te se stoga njegova primjena ne preporučuje.

Vazodilatacijsko djelovanje

Kad propisuju sildenafil, liječnici moraju pažljivo razmotriti hoće li blagi do umjereni vazodilatacijski učinci sildenafilu štetno utjecati na bolesnike s određenim podležućim stanjima, kao što su hipotenzija, gubitak tekućine, teška opstrukcija istisnog dijela lijeve klijetke ili autonomna disfunkcija (vidjeti dio 4.4).

Kardiovaskularni čimbenici rizika

Nakon stavljanja u promet sildenafilu u liječenju muške erektilne disfunkcije prijavljeni su ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, nestabilnu anginu, iznenadnu srčanu smrt, ventrikularnu aritmiju, cerebrovaskularno krvarenje, prolaznu ishemijsku ataku, hipertenziju i hipotenziju, koji su bili vremenski povezani s primjenom sildenafilu. U većine, ali ne i svih tih bolesnika već su postojali kardiovaskularni faktori rizika. Prijavljeno je da su mnogi od tih događaja nastupili tijekom ili ubrzo nakon spolnog odnosa, a nekoliko ih je prijavljeno ubrzo nakon uzimanja sildenafilu bez seksualne aktivnosti. Ne može se utvrditi jesu li ti događaji izravno povezani s tim faktorima rizika ili s drugim faktorima.

Prijapizam

Sildenafil se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s anatomskim deformitetima penisa (poput angulacije, kavernoze fibroze ili Peyronijeve bolesti) i u bolesnika koji pate od nekih stanja koja mogu biti predispozicija za priapizam (poput anemije srpastih stanica, multiplog mijeloma ili leukemije).

U iskustvu nakon stavljanja lijeka na tržište zabilježeni su produljena erekcija i priapizam. U slučaju erekcije koja traje dulje od 4 sata, bolesnik treba zatražiti hitnu medicinsku pomoć. Ako se priapizam na liječi odmah, može doći do oštećenja tkiva penisa i trajnog gubitka potencije (vidjeti dio 4.8).

Vazookluzivne krize u bolesnika s anemijom srpastih stanica

Sildenafil se ne smije primjenjivati u bolesnika s plućnom hipertenzijom koja je posljedica anemije srpastih stanica. U jednom su kliničkom ispitivanju događaji vazookluzivnih kriza koje su zahtijevale hospitalizaciju prijavljeni češće u bolesnika koji su primali sildenafil nego u onih koji su primali placebo, što je dovelo do prijevremenog prekida tog ispitivanja.

Poremećaji vida

Kod uzimanja sildenafil i drugih inhibitora PDE5 spontano su prijavljeni slučajevi oštećenja vida. Slučajevi nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije, što je rijetko stanje, prijavljeni su spontano u opservacijskim ispitivanjima povezano s unosom sildenafil i drugih PDE5 inhibitora (vidjeti dio 4.8). U slučaju iznenadnog poremećaja vida liječenje sildenafilom je potrebno odmah prekinuti i razmotriti alternativno liječenje (vidjeti dio 4.3).

Alfa-blokatori

Savjetuje se oprez kada se sildenafil primjenjuje u bolesnika koji uzimaju alfa-blokatore jer istovremena primjena može u osjetljivih osoba dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5). Kako bi se smanjila mogućnost razvoja posturalne hipotenzije, bolesnici moraju biti hemodinamički stabilni na terapiji alfa-blokatorom prije započinjanja liječenja sildenafilom. Liječnici trebaju uputiti bolesnike kako trebaju postupiti u slučaju simptoma posturalne hipotenzije.

Poremećaji krvarenja

Ispitivanja na ljudskim trombocitima pokazuju da sildenafil pojačava antiagregacijski učinak natrijevog nitroprusida *in vitro*. Nema podataka o sigurnosti primjene sildenafil u bolesnika s poremećajima krvarenja ili aktivnim želučanim vriedom. Stoga sildenafil u tih bolesnika treba primijeniti tek nakon pažljive procjene koristi i rizika.

Antagonisti vitamina K

U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom postoji mogućnost povećanog rizika od krvarenja kada se započinje liječenje sildenafilom u bolesnika koji već uzimaju antagonist vitamina K, osobito u onih bolesnika u kojih je plućna arterijska hipertenzija posljedica bolesti vezivnog tkiva.

Venske okluzivne bolesti

Nema podataka o primjeni sildenafil u bolesnika s plućnom hipertenzijom povezanom s plućnom vensko-okluzivnom bolesti. Međutim, prijavljeni su slučajevi po život opasnog plućnog edema kod primjene vazodilatatora (uglavnom prostaciklina) u tih bolesnika. Stoga, pojave li se znakovi plućnog edema kod primjene sildenafil u bolesnika s plućnom hipertenzijom, mora se uzeti u obzir moguću povezanost s vensko-okluzivnom bolesti.

Primjena sildenafil s bosentanom

Djelotvornost sildenafil u bolesnika već liječenih bosentanom još nije sa sigurnošću dokazana (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Istovremena primjena s drugim PDE5 inhibitorima

U bolesnika s PAH-om nije se ispitivala sigurnost i djelotvornost sildenafilu primijenjenog istodobno s drugim PDE5 inhibitorima, uključujući i lijek Viagra, te se istovremena primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Informacije o pomoćnim tvarima

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na sildenafil

Ispitivanja *in vitro*

Sildenafil se prvenstveno metabolizira posredstvom izoformi (CYP) 3A4 (glavni put) i 2C9 (manji put) citokroma P450. Stoga inhibitori tih izoenzima mogu smanjiti klirens sildenafilu, dok ga njihovi induktori mogu povećati. Za preporuke o doziranju vidjeti dijelove 4.2 i 4.3.

Ispitivanja *in vivo*

Procijenjeno je istodobno liječenje peroralnim sildenafilom i intravenski primijenjenim epoprostenolom (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Djelotvornost i sigurnost sildenafilu primijenjenog istodobno s drugim lijekovima za plućnu arterijsku hipertenziju (npr. ambrisentan, iloprost) nije ispitana u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Stoga se u slučaju istodobne primjene preporučuje oprez.

Sigurnost i djelotvornost istodobne primjene sildenafilu i drugih inhibitora PDE5 nije ispitana u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (vidjeti dio 4.4).

Analiza podataka o populacijskoj farmakokinetici iz kliničkih ispitivanja u plućnoj arterijskoj hipertenziji ukazala je na smanjen klirens i/ili povećanu bioraspoloživost sildenafilu nakon peroralne primjene kada se ovaj lijek primjenjivao zajedno sa supstratima CYP3A4 i kombinacijom supstrata CYP3A4 i beta-blokatora. To su bili jedini faktori sa statistički značajnim utjecajem na farmakokinetiku sildenafilu u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom. Izloženost sildenafilu u bolesnika koji su uzimali supstrate CYP3A4 bila je 43% veća, a u onih koji su uzimali supstrate CYP3A4 s beta-blokatorima 66% veća u usporedbi s bolesnicima koji nisu uzimali lijekove iz navedenih skupina. Izloženost sildenafilu pri dozi od 80 mg tri puta na dan bila je peterostruko veća u odnosu na izloženost pri dozi od 20 mg tri puta na dan. Ovaj raspon koncentracija obuhvaća povećanje izloženosti sildenafilu opaženo u posebno dizajniranim ispitivanjima interakcija s inhibitorima CYP3A4 (osim s najsnažnijim CYP3A4 inhibitorima, primjerice ketokonazolom, itrakonazolom, ritonavinom).

Činilo se da induktori CYP3A4 značajno utječu na farmakokinetiku sildenafilu u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom, što je potvrđeno u *in vivo* ispitivanju interakcije s induktorom CYP3A4 bosentanom.

Istodobna primjena bosentana (umjerenog induktora CYP3A4, CYP2C9, a možda i CYP2C19) u dozi od 125 mg dva puta na dan sa sildenafilom u dozi od 80 mg tri puta na dan (u stanju dinamičke ravnoteže) tijekom 6 dana u zdravih dobrovoljaca rezultirala je smanjenjem AUC-a sildenafilu od 63%. Analiza podataka o populacijskoj farmakokinetici sildenafilu u odraslih bolesnika s PAH-om iz kliničkih ispitivanja, uključujući 12-tjedno ispitivanje za procjenu djelotvornosti i sigurnosti peroralnog sildenafilu 20 mg tri puta dnevno koji se dodaje stabilnoj dozi bosentana (62,5 mg - 125 mg dvaput dnevno) pokazala je da se izloženost sildenafilu smanjila kod istodobne primjene bosentana, slično onome što je primijećeno u zdravih dobrovoljaca (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Mora se pomno nadzirati djelotvornost sildenafilu u bolesnika koji istodobno uzimaju snažne

induktore CYP3A4, poput karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala, gospine trave i rifampicina.

Istodobna primjena inhibitora HIV proteaze ritonavira, koji je vrlo snažan inhibitor citokroma P450, u stanju dinamičke ravnoteže (500 mg dva puta na dan) sa sildenafilom (jedna doza od 100 mg) povećala je C_{max} sildenafilu za 300% (4 puta), a AUC sildenafilu u plazmi za 1000% (11 puta). Nakon 24 sata su plazmatske razine sildenafilu još uvijek bile oko 200 ng/ml, u usporedbi s približno 5 ng/ml kada se sildenafil primjenjivao sam. To je u skladu s izraženim učincima ritonavira na široki spektar supstrata P450. Na temelju ovih farmakokinetičkih rezultata kontraindicirana je istovremena primjena sildenafilu s ritonavinom u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena inhibitora HIV proteaze sakvinavira, koji je inhibitor CYP3A4, u stanju dinamičke ravnoteže (1200 mg tri puta na dan) sa sildenafilom (jedna doza od 100 mg) povećala je C_{max} sildenafilu za 140%, a AUC sildenafilu za 210%. Sildenafil nije utjecao na farmakokinetiku sakvinavira. Za preporuke o doziranju vidjeti dio 4.2.

Kada je jedna doza od 100 mg sildenafilu primijenjena s umjerenim inhibitorom CYP3A4, eritromicinom, u stanju dinamičke ravnoteže (500 mg dva puta na dan tijekom 5 dana), sustavna izloženost sildenafilu (AUC) povećala se za 182%. Za preporuke o doziranju vidjeti dio 4.2. U zdravih muških dobrovoljaca nije bilo dokaza o utjecaju azitromicina (500 mg na dan tijekom 3 dana) na AUC, C_{max} , T_{max} , konstantu brzine eliminacije niti kasniji poluvijek sildenafilu ili njegovog glavnog metabolita u cirkulaciji. Nije potrebno prilagođavati dozu. Cimetidin (800 mg), inhibitor citokroma P450 i nespecifični inhibitor CYP3A4, izazvao je povećanje koncentracije sildenafilu u plazmi od 56% kada je primijenjen istovremeno sa sildenafilom (50 mg) u zdravih dobrovoljaca. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Za očekivati je da će najsnažniji inhibitori CYP3A4, poput ketokonazola i itraconazola, imati slične učinke kao ritonavir (vidjeti dio 4.3). Očekuje se da će učinak inhibitora CYP3A4 kao što su klaritromicin, telitromicin i nefazodon biti između učinka ritonavira i učinka inhibitora CYP3A4 poput sakvinavira ili eritromicina; pretpostavlja se da će izloženost sedmerostruko porasti. Stoga se preporučuje prilagodba doze kod primjene inhibitora CYP3A4 (vidjeti dio 4.2).

Analiza populacijske farmakokinetike u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom upućuje na to da istodobna primjena beta-blokatora u kombinaciji sa supstratima CYP3A4 može rezultirati dodatnim povećanjem izloženosti sildenafilu u usporedbi s primjenom samo supstrata CYP3A4.

Sok od grejpa je slab inhibitor CYP3A4 u stijenci crijeva i može izazvati malo povećanje plazmatskih koncentracija sildenafilu. Nije potrebno prilagođavati dozu, ali se istodobna primjena sildenafilu i soka od grejpa ne preporučuje.

Pojedinačne doze antacida (magnezijev hidroksid/aluminijev hidroksid) nisu utjecale na bioraspoloživost sildenafilu.

Istovremena primjena oralnih kontraceptiva (etinilestradiol 30 µg i levonorgestrel 150 µg) nije utjecala na farmakokinetiku sildenafilu.

Nikorandil je hibrid aktivatora kalijevih kanala i nitrata. Zbog komponente nitrata moguća je ozbiljna interakcija sa sildenafilom (vidjeti dio 4.3).

Učinci sildenafilu na druge lijekove

Ispitivanja in vitro

Sildenafil je slab inhibitor izoformi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 citokroma P450 ($IC_{50} > 150 \mu m$).

Nema podataka o interakciji sildenafilila i nespecifičnih inhibitora fosfodiesteraze kao što su teofilin ili dipiridamol.

Ispitivanja in vivo

Nisu opažene značajne interakcije kada je sildenafilil (50 mg) primijenjen istodobno s tolbutamidom (250 mg) ili varfarinom (40 mg), koji se oba metaboliziraju pomoću CYP2C9.

Sildenafilil nije imao značajan učinak na izloženost atorvastatinu (AUC povećan za 11%), što upućuje na to da sildenafilil nema klinički značajan učinak na CYP3A4.

Nisu zabilježene interakcije između sildenafilila (jedna doza od 100 mg) i acenokumarola.

Sildenafilil (50 mg) nije potencirao produljenje vremena krvarenja uzrokovano acetilsalicilatnom kiselinom (150 mg).

Sildenafilil (50 mg) nije pojačao hipotenzivne učinke alkohola u zdravih dobrovoljaca sa srednjom vrijednošću najveće razine alkohola u krvi od 80 mg/dl.

U ispitivanju provedenom sa zdravim dobrovoljcima sildenafilil je u stanju dinamičke ravnoteže (80 mg tri puta na dan) povećao AUC bosentana (125 mg dva puta na dan) za 50%. Analiza podataka o populacijskoj farmakokinetici sildenafilila iz ispitivanja u odraslih bolesnika s PAH-om kod kojih se kao osnovni lijek primjenjivao bosentan (62,5 mg - 125 mg dva puta na dan) pokazala je povećanje (20% (95% CI: 9,8 - 30,8) AUC bosentana kod istodobne primjene sildenafilila u stanju dinamičke ravnoteže (20 mg tri puta na dan) u odnosu na ono zapaženo u zdravim dobrovoljcima kada se istodobno primjenjivao s 80 mg sildenafilila tri puta na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

U specifičnom ispitivanju interakcije, u kojemu se sildenafilil (100 mg) primjenjivao zajedno s amlodipinom u hipertenzivnih bolesnika, zabilježeno je dodatno sniženje sistoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju od 8 mmHg. Odgovarajuće dodatno sniženje dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju iznosilo je 7 mmHg. Ova dodatna sniženja krvnog tlaka bila su podjednako velika kao i kada se sildenafilil primjenjivao sam u zdravih dobrovoljaca.

U tri specifična ispitivanja interakcija, lijekovi alfa-blokator doksazosin (4 mg i 8 mg) i sildenafilil (25 mg, 50 mg ili 100 mg) su istovremeno primijenjeni bolesnicima s benignom hiperplazijom prostate (BHP), stabiliziranim na terapiji doksazosinom. U populacijama bolesnika u ta tri ispitivanja zabilježena je srednja vrijednost dodatnog sniženja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju od 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, odnosno 8/4 mmHg te srednja vrijednost dodatnog sniženja krvnog tlaka u stojećem položaju od 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, odnosno 4/5 mmHg. Kada su se sildenafilil i doksazosin istodobno primjenjivali u bolesnika stabiliziranih na terapiji doksazosinom, bilo je rijetkih prijava o bolesnicima u kojih se pojavila simptomatska posturalna hipotenzija. Te su prijave uključivale omaglicu i ošamućenost, no ne i sinkopu. Istodobna primjena sildenafilila u bolesnika koji uzimaju alfa-blokatore može u osjetljivih osoba dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Sildenafilil (jedna doza od 100 mg) nije utjecao na farmakokinetiku inhibitora HIV proteaze sakvinavira, koji je supstrat/inhibitor CYP3A4, u stanju dinamičke ravnoteže.

Sukladno njegovim poznatim učincima na signalni put dušikova oksida/cGMP-a (vidjeti dio 5.1), pokazalo se da sildenafilil pojačava hipotenzivne učinke nitrata. Stoga je kontraindicirana njegova istovremena primjena s donorima dušikova oksida ili nitratima u bilo kojem obliku (vidjeti dio 4.3).

Riociguat: Pretklinička ispitivanja su pokazala dodatan učinak na sniženje sistemskog krvnog tlaka kad se PDE5 inhibitori koriste u kombinaciji s riociguatom. U kliničkim ispitivanjima, riociguat je pokazao da povećava hipotenzivni učinak PDE5 inhibitora. U ispitivanoj skupini nije

dokazan povoljan klinički učinak kombinirane terapije. Istovremena upotreba riociguata s PDE5 inhibitorima, uključujući sildenafil, je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Sildenafil nije imao klinički značajan utjecaj na koncentracije oralnih kontraceptiva u plazmi (etinilestradiol 30 µg i levonorgestrel 150 µg).

Dodavanje jednokratne doze sildenafilu sakubitrilu/valsartanu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s hipertenzijom bilo je povezano sa značajno većim smanjenjem krvnog tlaka, u usporedbi s primjenom samo sakubitrila/valsartana. Stoga je nužan oprez kada se započne liječenje sildenafilom u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi i kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog nedostatka podataka o učincima sildenafilu u trudnica ne preporučuje se njegova primjena u žena reproduktivne dobi, osim ako istodobno ne primjenjuju odgovarajuće mjere kontracepcije.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni sildenafilu u trudnica. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravne niti neizravne štetne učinke na trudnoću i razvoj embrija i fetusa. Istraživanja na životinjama pokazala su toksičnost za postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Zbog nedostatnih podataka sildenafil se ne smije primjenjivati u trudnica, osim ako to nije izričito potrebno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se sildenafil u majčino mlijeko. Rizik za dojenče ne može se isključiti. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja sildenafilom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja utjecaja na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sildenafil umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. S obzirom na to da su u kliničkim ispitivanjima sildenafilu prijavljene omaglica i promjene vida, bolesnici moraju biti svjesni kako bi ovaj lijek na njih mogao djelovati prije upravljanja vozilom ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U pivotalnom placebom kontroliranom ispitivanju sildenafilu u liječenju plućne arterijske hipertenzije ukupno je 207 bolesnika randomizirano na liječenje sildenafilom u dozi od 20 mg, 40 mg ili 80 mg tri puta na dan (TID), dok je 70 bolesnika randomizirano na placebo. Liječenje je trajalo 12 tjedana. Ukupna učestalost prekida liječenja u bolesnika liječenih sildenafilom u dozama od 20 mg, 40 mg i 80 mg TID iznosila je 2,9%, 3,0% odnosno 8,5%, u odnosu na 2,9% kod primjene placeba. Od 277 ispitanika liječenih u pivotalnom ispitivanju, njih je 259 ušlo u dugotrajan produžetak ispitivanja. Primjenjivale su se doze do 80 mg tri puta na dan (4 puta više od preporučene doze od 20 mg tri puta na dan), a nakon 3 godine je 87% od 183 bolesnika

liječenih ispitivanim lijekom primalo sildenafil u dozi od 80 mg TID.

U placebom kontroliranom ispitivanju sildenafilu kao dodatka intravenskoj terapiji epoprostenolom u liječenju plućne arterijske hipertenzije, ukupno su 134 bolesnika liječena sildenafilom (u fiksnoj titraciji, počevši od 20 mg, zatim 40 mg te na kraju 80 mg tri puta na dan, ovisno o podnošljivosti) i epoprostenolom, dok je 131 bolesnik primao placebo i epoprostenol. Liječenje je trajalo 16 tjedana. Ukupna učestalost prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 5,2% u bolesnika liječenih sildenafilom/epoprostenolom, u odnosu na 10,7% u bolesnika koji su primali placebo/epoprostenol. Novoprijavljene nuspojave koje su se javljale češće u skupini liječenoj sildenafilom/epoprostenolom bile su okularna hiperemija, zamagljen vid, kongestija nosa, noćno znojenje, bol u leđima i suha usta. Učestalost poznatih nuspojava: glavobolje, navale crvenila, boli u ekstremitetima i edema bila je veća u bolesnika liječenih sildenafilom/epoprostenolom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo/epoprostenol. Od ispitanika koji su završili prvobitno ispitivanje, 242 su ušla u dugoročno produljeno ispitivanje. Primjenjivale su se doze do 80 mg tri puta na dan te je nakon 3 godine 68% od 133 bolesnika liječenih ispitivanim lijekom primalo sildenafil u dozi od 80 mg TID.

U ta dva placebom kontrolirana ispitivanja nuspojave su općenito bile blage do umjerene u težini. Najčešće prijavljene nuspojave koje su se javile (10% ili više) kod liječenja sildenafilom u odnosu na placebo bile su glavobolja, navale crvenila, dispepsija, proljev i bol u ekstremitetima.

U ispitivanju u kojem su se procjenjivali učinci različitih razina doza sildenafilu, podaci o sigurnosti primjene za sildenafil u dozi od 20 mg TID (preporučena doza) i za sildenafil u dozi od 80 mg TID (4 puta veća doza od preporučene doze) bili su dosljedni sigurnosnom profilu sildenafilu utvrđenom u prethodnim ispitivanjima primjene u odraslih osoba s PAH-om.

Tablični prikaz nuspojava

U sljedećoj su tablici navedene nuspojave koje su nastupile u > 1% bolesnika liječenih sildenafilom i koje su se javile češće (razlika > 1%) uz primjenu sildenafilu u dozama od 20, 40 ili 80 mg TID u pivotalnom ispitivanju ili u kombiniranim podacima iz oba placebom kontrolirana ispitivanja u plućnoj arterijskoj hipertenziji. Nuspojave su popisane po organskim sustavima i kategorijama učestalosti (vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, do < 1/10), manje često ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojava su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Prijave zaprimljene nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u kurzivu.

Tablica 1: Nuspojave opažene u odraslih osoba u placebom kontroliranim ispitivanjima primjene sildenafilu kod PAH-a i nakon stavljanja lijeka u promet

<i>MedDRA organski sustav (V.14.0)</i>	<i>Nuspojava</i>
Infekcije i infestacije	
često	celulitis, gripa, bronhitis, sinusitis, rinitis, gastroenteritis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
često	anemija
Poremećaji metabolizma i prehrane	
često	retencija tekućine
Psihijatrijski poremećaji	
često	nesanica, anksioznost
Poremećaji živčanog sustava	
vrlo često	glavobolja
često	migrena, tremor, parestezija, osjećaj žarenja, hipoestezija
Poremećaji oka	
često	krvarenje mrežnice, oštećenje vida, zamagljen vid, fotofobija, kromatopsija, cijanopsija, iritacija oka, očna hiperemija

manje često	smanjena oštrina vida, diplopija, neuobičajeni osjeti u oku
nepoznato	<i>nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija*, okluzija krvnih žila mrežnice, poremećaj vidnog polja*</i>
Poremećaji uha i labirinta	
često	vrtočlavlavica
nepoznato	<i>iznenadni gubitak sluha</i>
Krvožilni poremećaji	
vrlo često	navale crvenila
nepoznato	<i>hipotenzija</i>
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
često	epistaksa, kašalj, kongestija nosa
Poremećaji probavnog sustava	
vrlo često	proljevanje, dispepsija
često	gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, hemoroidi, distenzija abdomena, suha usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
često	alopecija, eritem, noćno znojenje
nepoznato	<i>osip</i>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
vrlo često	bol u ekstremitetima
često	mialgija, bol u leđima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
manje često	hematurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
manje često	penilna hemoragija, hematospermija, ginekomastija
nepoznato	<i>prijapizam, pojačana erekcija</i>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
često	pireksija

* Ove nuspojave prijavljene su u bolesnika koji su uzimali sildenafil za liječenje muške erekcijske disfunkcije (MED).

Pedijatrijska populacija

U placebom kontroliranom ispitivanju sildenafilu u bolesnika u dobi od 1 do 17 godina s plućnom arterijskom hipertenzijom ukupno su 174 bolesnika tri puta na dan primala nisku (10 mg u bolesnika tjelesne težine > 20 kg; niti jedan bolesnik tjelesne težine ≤ 20 kg nije primao nisku dozu), srednju (10 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 8-20 kg, 20 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 20-45 kg, 40 mg u bolesnika tjelesne težine > 45 kg) ili visoku dozu (20 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 8-20 kg, 40 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 20-45 kg; 80 mg u bolesnika tjelesne težine > 45 kg) sildenafilu, dok je 60 bolesnika primalo placebo.

Profil nuspojava opažen u ovom pedijatrijskom ispitivanju bio je uglavnom u skladu s onim zabilježenim u odraslih osoba (vidjeti prethodnu tablicu). Najčešće nuspojave su (sa učestalošću ≥ 1 %) u bolesnika sildenafilom (u kombiniranom liječenju) i sa učestalošću > 1 % u odnosu na bolesnike na placebo bile su povišena temperatura, infekcija gornjih dišnih puteva (svaki 11,5 %), povraćanje (10,9%), pojačana erekcija (uključujući spontanu erekciju spolovila u muških bolesnika) (9%), mučnina, bronhitis (svaki 4,6%), faringitis (4,0%), curenje iz nosa (3,4%) i pneumonija, rinitis (svaki 2,9%).

Od 234 pedijatrijskih ispitanika liječenih u kratkotrajnom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju, 220 ispitanika ušlo je u dugotrajno produžetak ispitivanja. Ispitanici na aktivnoj terapiji sildenafilom nastavili su s istim režimom liječenja, dok su oni koji su bili u skupini koja je primala placebo u kratkotrajnom ispitivanju bili ponovno randomizirani za liječenje sildenafilom.

Najčešće nuspojave prijavljene tijekom trajanja kratkotrajnog i dugotrajnog ispitivanja bile su u

pravilu slične nuspojavama koje su opažene u samom kratkotrajnom ispitivanju. Nuspojave prijavljene u >10% od 229 ispitanika liječenih sildenafilom (skupina koja je primala kombiniranu dozu, uključujući 9 bolesnika koji nisu nastavili u dugotrajnom ispitivanju) bile su infekcija gornjih dišnih puteva (31%), glavobolja (26%), povraćanje (22%), bronhitis (20%), faringitis (18%), pireksija (17%), proljev (15%) te gripa i epistaksa (12% svaka). Većina nuspojava bila je blage ili umjerene težine.

Ozbiljne nuspojave prijavljene su u 94 (41%) od 229 ispitanika koji su primali sildenafil. Od 94 ispitanika koja su prijavila ozbiljnu nuspojavu, 14/55 (25,5%) ispitanika bili su u skupini s niskom dozom, 35/74 (47,3%) u skupini sa srednjom dozom, i 45/100 (45%) u skupini s visokom dozom.

Najčešća ozbiljna nuspojava koje se pojavila s učestalošću od $\geq 1\%$ bolesnika koji su primali sildenafil (kombinirane doze) bila je pneumonija (7,4%), srčano zatajenje, plućna hipertenzija (svaki po 5,2%), infekcije gornjeg dišnog sustava (3,1%), zatajenje desnog ventrikula, gastroenteritis (svaki po 2,6%), sinkopa, bronhitis, bronhopneumonija, plućna arterijska hipertenzija (svaki 2,2%), bol u prsima, zubni karijes (svaki 1,7%) i kardiogeni šok, virusni gastroenteritis, infekcija urinarnog trakta (svaki 1,3%).

Sljedeće ozbiljne nuspojave, za koje se smatra da su povezane s terapijom su enterokolitis, konvulzije, preosjetljivost, stridor, hipoksija, neurosenzorna gluhoća i ventrikularna aritmija.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U ispitivanjima na dobrovoljcima s primjenom jedne doze do 800 mg nuspojave su bile slične onima opaženima pri nižim dozama, ali se povećala stopa incidencije i težina. Kod primjene pojedinačnih doza od 200 mg povećala se incidencija nuspojava (glavobolja, navale crvenila, omaglica, dispepsija, kongestija nosa i promjene vida).

U slučaju predoziranja, po potrebi se moraju primijeniti standardne suportivne mjere. Nije za očekivati da će se dijalizom ubrzati klirens jer se sildenafil u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi i ne eliminira se urinom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Urologici; lijekovi koji se primjenjuju kod erektilne disfunkcije, ATK oznaka: G04BE03.

Mehanizam djelovanja

Sildenafil je snažan i selektivan inhibitor fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) specifične za ciklički gvanozin monofosfat (cGMP). PDE5 je enzim odgovoran za razgradnju cGMP-a. Osim u kavernožnom tijelu penisa, enzim PDE5 se nalazi i u plućnim krvnim žilama. Sildenafil, stoga, povećava cGMP-a u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila u plućima, što dovodi do njihova opuštanja. U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom to može dovesti do vazodilatacije plućnih krvnih žila te, u manjoj mjeri, do vazodilatacije u sistemskom krvotoku.

Farmakodinamički učinci

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da sildenafil selektivno djeluje na enzim PDE5. Njegov učinak na PDE5 snažniji je nego na druge poznate fosfodiesteraze. Selektivnost za PDE5 je 10 puta veća nego za PDE6, enzim odgovoran je za fototransdukciju u mrežnici. Sildenafil je 80 puta selektivniji za PDE5 nego za PDE1, a više nego 700 puta selektivniji za PDE5 nego za PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11.

Posebice, sildenafil ima više od 4000 puta veću selektivnost za PDE5 nego za PDE3, izoformu fosfodiesteraze specifičnu za ciklički adenozin monofosfat (cAMP), koja je uključena u kontrolu kontraktilnosti srca.

Sildenafil uzrokuje blago i prolazno sniženje sistemskog krvnog tlaka, koje u većini slučajeva ne izaziva kliničke učinke. Nakon kronične primjene doze od 80 mg tri puta na dan u bolesnika sa sistemskom hipertenzijom, srednja vrijednost promjene u odnosu na početne vrijednosti činilo je sniženje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka za 9,4 mmHg, odnosno 9,1 mmHg. Nakon kronične primjene doze od 80 mg tri puta na dan u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom opaženi su slabiji učinci na sniženje krvnog tlaka (sniženje i sistoličkog i dijastoličkog tlaka za 2 mmHg). Pri preporučenoj dozi od 20 mg tri puta na dan nije zabilježeno sniženje sistoličkog ni dijastoličkog tlaka. Primjena jednokratne peroralne doze sildenafila do 100 mg u zdravih dobrovoljaca nije proizvela klinički značajne učinke na EKG-u. Nakon dugotrajne primjene doze od 80 mg tri puta na dan u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom nisu prijavljeni klinički značajni učinci na EKG.

U ispitivanju hemodinamičkih učinaka jedne peroralne doze od 100 mg sildenafila u 14 bolesnika s teškom bolešću koronarnih arterija (stenoza > 70% u barem jednoj koronarnoj arteriji), srednja vrijednost sistoličkog krvnog tlaka u mirovanju snižena je za 7%, a dijastoličkog za 6% u odnosu na početne vrijednosti. Srednja vrijednost plućnog sistoličkog krvnog tlaka snižena je za 9%. Sildenafil nije pokazao učinak na minutni volumen srca i nije ometao protok krvi kroz stenozirane koronarne arterije.

Primjenom Farnsworth-Munsellovog testa 100 nijansi u nekih je ispitanika otkriven blag i prolazan poremećaj razlikovanja boja (plava/zelena) 1 sat nakon primjene doze od 100 mg. Nakon 2 sata od primjene doze ti učinci više nisu bili primjetni. Pretpostavlja se da je mehanizam ove promjene u razlikovanju boja povezan s inhibicijom enzima PDE6, koji je uključen u fototransdukcijsku kaskadu u mrežnici. Sildenafil nema učinka na oštrinu vida niti na osjetljivost na kontraste. U malom, placebo kontroliranom ispitivanju u bolesnika s dokumentiranom, ranom, dobno uvjetovanom degeneracijom makule (n = 9), sildenafil (jedna doza od 100 mg) nije pokazao značajne promjene u provedenim testovima vida (oštrina vida, Amslerova mreža, razlikovanje boja simulacijom semafora, Humphreyev perimetar i fotostres test).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost u odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH)

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje provedeno je u 278 bolesnika s primarnom plućnom hipertenzijom, PAH-om povezanim s bolešću vezivnog tkiva i PAH-om koji je nastao nakon kirurškog popravka prirodnih srčanih lezija. Bolesnici su randomizirani u jednu od četiri terapijske skupine da primaju placebo, sildenafil u dozi od 20 mg, sildenafil u dozi od 40 mg ili sildenafil u dozi od 80 mg tri puta na dan. Od 278 randomiziranih bolesnika, 277 ih je primilo najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka. Populaciju uključenu u ispitivanje činilo je 68 (25%) muškaraca i 209 (75%) žena, prosječne dobi od 49 godina (raspon: 18 do 81 godine), a početna 6-minutna postignuta udaljenost hodom bila je između 100 i 450 metara (prosječno: 344 metra). 175 uključenih bolesnika (63%) imalo je dijagnozu primarne plućne hipertenzije, 84 (30%) dijagnozu PAH-a povezanog s bolešću vezivnog tkiva, a 18 (7%) dijagnozu PAH-a nastalog nakon kirurškog popravka prirodnih srčanih lezija. Većina je bolesnika imala bolest funkcionalnog stupnja II (107/277, 39%) ili III (160/277, 58%) prema klasifikaciji SZO. Srednja vrijednost 6-minutne postignute udaljenosti hodom na početku ispitivanja iznosila je 378 metara kod funkcionalnog stupnja II te 326 metara

kod funkcionalnog stupnja III. Manji broj bolesnika je na početku ispitivanja imao bolest funkcionalnog stupnja I (1/277, 0,4%) ili IV (9/277, 3%). Bolesnici s istisnom frakcijom lijeve klijetke od < 45% ili frakcijom skraćenja lijeve klijetke od < 0,2 nisu ispitivani.

Sildenafil (ili placebo) se dodavao bolesnikovoj osnovnoj terapiji, koja je mogla uključivati kombinaciju antikoagulansa, digoksina, blokatora kalcijevih kanala, diuretika ili kisika. Nije bila dopuštena primjena prostaciklina, analoga prostaciklina ni antagonista endotelinskih receptora kao dodatne terapije, kao ni nadomještanje arginina. U ispitivanje nisu uključeni bolesnici koji nisu odgovorili na prethodno liječenje bosentanom.

Primarni ishod djelotvornosti bila je promjena od početne 6-minutne postignute udaljenosti hodom (engl. *6-minute walk distance*, 6MWD) u 12. tjednu. Statistički značajno povećanje 6MWD-a zabilježeno je u svim trima skupinama koje su primale različite doze sildenafilu u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Povećanje 6MWD-a korigirano za placebo iznosilo je 45 metara ($p < 0,0001$) u skupini liječenoj sildenafilom u dozi od 20 mg TID, 46 metara ($p < 0,0001$) u skupini liječenoj sildenafilom u dozi od 40 mg TID te 50 metara ($p < 0,0001$) u skupini liječenoj sildenafilom u dozi od 80 mg TID. Učinak se nije značajno razlikovao između različitih doza sildenafilu. U bolesnika čiji je početni 6MWD bio < 325 metara opažena je poboljšana djelotvornost kod primjene viših doza (poboljšanje korigirano za placebo za 58 metara pri dozi od 20 mg TID, za 65 metara pri dozi od 40 mg TID te za 87 metara pri dozi od 80 mg TID).

Prilikom analize prema SZO funkcionalnom stupnju opaženo je statistički značajno povećanje 6MWD-a u skupini koja je primala dozu od 20 mg. Opaženo povećanje korigirano za placebo je u funkcionalnom stupnju II iznosilo 49 metara ($p = 0,0007$), a u stupnju III 45 metara ($p = 0,0031$).

Poboljšanje 6MWD-a bilo je vidljivo nakon 4 tjedna liječenja i taj je učinak bio održan u 8. i u 12. tjednu. Rezultati su u pravilu bili dosljedni u podskupinama prema etiologiji (primarni i PAH povezan s bolešću vezivnog tkiva), funkcionalnom stupnju po SZO-u, spolu, rasi, lokaciji, prosječnom plućnom arterijskom tlaku i indeksu plućnog krvožilnog otpora.

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika na svim dozama sildenafilu postignuto je statistički značajno sniženje srednje vrijednosti plućnog arterijskog tlaka i plućnog krvožilnog otpora. Učinci liječenja na srednju vrijednost plućnog arterijskog tlaka, korigirani za placebo, bili su -2,7 mmHg ($p = 0,04$) kod primjene sildenafilu u dozi od 20 mg TID, -3,0 mmHg ($p = 0,01$) kod primjene sildenafilu u dozi od 40 mg TID te -5,1 mmHg ($p < 0,0001$) kod primjene sildenafilu u dozi od 80 mg TID. Učinci liječenja na plućni krvožilni otpor, korigirani za placebo, bili su -178 dyn.s/cm⁵ ($p = 0,0051$) kod primjene sildenafilu u dozi od 20 mg TID, -195 dyn.s/cm⁵ ($p = 0,0017$) kod primjene sildenafilu u dozi od 40 mg TID te -320 dyn.s/cm⁵ ($p < 0,0001$) kod primjene sildenafilu u dozi od 80 mg TID. Postotno smanjenje plućnog krvožilnog otpora nakon 12 tjedana primjene sildenafilu u dozama od 20 mg, 40 mg odnosno 80 mg TID (11,2%, 12,9% odnosno 23,3%) bilo je razmjerno veće od smanjenja sustavnog krvožilnog otpora (7,2%, 5,9%, odnosno 14,4%). Nije poznat učinak sildenafilu na smrtnost.

Poboljšanje za najmanje jedan SZO funkcionalni stupanj pokazao je u 12. tjednu u veći postotak bolesnika na svakoj dozi sildenafilu (tj. u 28% ispitanika koji su primali dozu od 20 mg, u 36% koji su primali dozu od 40 mg i u 42% ispitanika koji su primali dozu od 80 mg TID), u usporedbi s placebom (7%). Odgovarajući omjeri vjerojatnosti bili su 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) i 5,75 ($p < 0,0001$).

Podaci o dugoročnom preživljenju u populaciji prethodno neliječenih bolesnika

Bolesnici uključeni u pivotalno ispitivanje bili su pogodni za ulazak u dugotrajan produžetak otvorenog ispitivanja. Nakon 3 godine je 87% bolesnika primalo dozu od 80 mg TID. U pivotalnom ispitivanju sildenafilom je liječeno ukupno 207 bolesnika te je procjenjivano njihovo

dugoročno preživljenje tijekom najmanje 3 godine. U ovoj je populaciji jednogodišnje preživljenje procijenjeno Kaplan-Meierovom metodom iznosilo 96%, dvogodišnje 91%, a trogodišnje 82%. U bolesnika sa SZO funkcionalnim stupnjem II na početku ispitivanja jednogodišnje je preživljenje iznosilo 99%, dvogodišnje 91%, a trogodišnje 84%, dok je u bolesnika sa SZO funkcionalnim stupnjem III jednogodišnje preživljenje iznosilo 94%, dvogodišnje 90%, a trogodišnje 81%.

Djelotvornost u odraslih bolesnika s PAH-om (kada se primjenjuje u kombinaciji s epoprostenolom)

Provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje s 267 bolesnika s PAH-om koji su bili stabilizirani na intravenskoj terapiji epoprostenolom. Obuhvaćeni su bili bolesnici s primarnom plućnom arterijskom hipertenzijom (212/267, 79%) i PAH-om povezanim s bolešću vezivnog tkiva (55/267, 21%). Većina bolesnika imala je bolest funkcionalnog stupnja II (68/267, 26%) ili III (175/267, 66%) prema SZO klasifikaciji. Manji broj bolesnika je na početku ispitivanja imao bolest funkcionalnog stupnja I (3/267, 1%) ili IV (16/267, 6%), dok za nekoliko bolesnika nije bio poznat funkcionalni stupanj bolesti (5/267, 2%). Bolesnici su randomizirani na placebo ili sildenafil (u fiksnoj titraciji počevši od 20 mg, zatim 40 mg te na kraju 80 mg tri puta na dan, ovisno o podnošljivosti) u kombinaciji s epoprostenolom koji se primjenjivao intravenski.

Primarni ishod djelotvornosti bila je promjena od početne 6-minutne postignute udaljenosti hodom u 16. tjednu. Ustanovljena je statistički značajna korist primjene sildenafilu u usporedbi s placebom u 6-minutnoj postignutoj udaljenosti hodom. Opaženo je prosječno, za placebo korigirano povećanje prehodane udaljenosti od 26 metara u korist sildenafilu (95% CI: 10,8; 41,2) ($p = 0,0009$). U bolesnika koji su na početku ispitivanja mogli prehodati udaljenost od ≥ 325 metara, učinak liječenja iznosio je 38,4 metra u korist sildenafilu; u bolesnika koji su na početku ispitivanja mogli prehodati udaljenost od < 325 metara, učinak liječenja iznosio je 2,3 metra u korist placeba. U bolesnika s primarnim PAH-om je učinak liječenja bio 31,1 metar, u usporedbi sa 7,7 metara u bolesnika s PAH-om povezanim s bolešću vezivnog tkiva. S obzirom na mali uzorak, razlika u rezultatima između ovih randomizacijskih podskupina mogla je nastati slučajno.

U bolesnika liječenih sildenafilom postignuto je statistički značajno sniženje srednje vrijednosti plućnog arterijskog tlaka u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Opažena je srednja, placebo korigirana, vrijednost, učinka liječenja od -3,9 mmHg u korist sildenafilu (95% CI: -5,7; -2,1) ($p = 0,00003$). Sekundarni ishod bilo je vrijeme do kliničkog pogoršanja, definirano kao vrijeme od randomizacije do prve pojave događaja kliničkog pogoršanja (smrt, presađivanje pluća, uvođenje liječenja bosentanom ili kliničko pogoršanje koje je zahtijevalo promjenu terapije epoprostenolom). Liječenje sildenafilom značajno je odgodilo vrijeme do kliničkog pogoršanja PAH-a u usporedbi s placebom ($p = 0,0074$). U skupini koja je primala placebo epizode kliničkog pogoršanja doživjela su 23 ispitanika (17,6%), u usporedbi s 8 ispitanika u skupini liječenog sildenafilom (6,0%).

Podaci o dugoročnom preživljenju u ispitivanju u kojemu se kao osnovni lijek primjenjivao epoprostenol

Bolesnici uključeni u ispitivanje dodatnog liječenja epoprostenolom bili su pogodni za ulazak u dugotrajan produžetak otvorenog ispitivanja. Nakon 3 godine je 68% bolesnika primalo dozu od 80 mg TID. U inicijalnom su ispitivanju sildenafilom liječena ukupno 134 bolesnika te je praćeno njihovo dugoročno preživljenje tijekom najmanje 3 godine. U ovoj je populaciji jednogodišnje preživljenje procijenjeno Kaplan-Meierovom metodom iznosilo 92%, dvogodišnje 81%, a trogodišnje 74%.

Djelotvornost i sigurnost u odraslih bolesnika s PAH-om (kada se primjenjuje u kombinaciji s bosentanom)

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 103 klinički stabilnih bolesnika s PAH-om (WHO FC II i III) koji su se liječili bosentanom najmanje tri

mjeseca. Bolesnici s PAH-om uključivali su one s primarnim PAH-om i one s PAH-om povezanim s bolešću vezivnog tkiva. Bolesnici su randomizirani u skupine sa placebo ili sa sildenafilom (20 mg tri puta na dan) u kombinaciji s bosentanom (62,5-125 mg dva puta na dan). Primarni ishod za djelotvornost bila je promjena od početne vrijednosti 6MWD-a u 12. tjednu. Rezultati pokazuju da nema značajne razlike u srednjoj vrijednosti promjene u 6MWD-u u odnosu na početne vrijednosti između sildenafil (20 mg tri puta na dan) i placebo (13,62 m (95% CI: -3,89 do 31,12) odnosno 14,08 m (95% CI: -1,78 do 29,95)).

Razlike u 6MWD-u zapažene su između bolesnika s primarnim PAH-om i bolesnika s PAH-om povezanim s bolešću vezivnog tkiva. Za ispitanike s primarnim PAH-om (67 ispitanika), srednje vrijednosti promjena u odnosu na početne vrijednosti bile su 26,39 m (95% CI: 10,70 do 42,08) za skupinu koja je primala sildenafil odnosno 11,84 m (95% CI: -8,83 do 32,52) za skupinu koja je primala placebo. Međutim, za ispitanike s PAH-om povezanim s bolešću vezivnog tkiva (36 ispitanika), srednje vrijednosti promjena u odnosu na početne vrijednosti bile su -18,32 m (95% CI: -65,66 do 29,02) za skupinu koja je primala sildenafil odnosno 17,50 m (95% CI: -9,41 do 44,41), za skupinu koja je primala placebo.

Ukupno rečeno, općenito su nuspojave bile slične između dvije terapijske skupine (sildenafil plus bosentan u odnosu na sam bosentan) i sukladne poznatom sigurnosnom profilu sildenafil kada je primijenjen kao monoterapija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Učinci na smrtnost u odraslih osoba s PAH-om

Ispitivanje za istraživanje učinaka različitih razina doza sildenafil na smrtnost u odraslih osoba s PAH-om provedeno je nakon opažanja većeg rizika od smrtnosti u pedijatrijskih bolesnika koji su uzimali visoku dozu sildenafil TID, na temelju tjelesne težine, u usporedbi s onim bolesnicima koji su uzimali nižu dozu u dugotrajnom produžetku pedijatrijskog kliničkog ispitivanja (vidjeti ispod dio „Pedijatrijska populacija“ – „*Plućna arterijska hipertenzija*“ – „Podaci iz dugotrajnog produžetka ispitivanja“).

Ispitivanje je bilo randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje s paralelnim skupinama u 385 odraslih osoba s PAH-om. Bolesnici su bili nasumice dodijeljeni u omjeru 1:1:1 jednoj od tri skupine formirane prema doziranju (5 mg TID (4 puta niža doza od preporučene doze), 20 mg TID (preporučena doza) i 80 mg TID (4 puta veća doza od preporučene doze)). Ukupno, većina ispitanika nije prethodno bila liječena radi PAH-a (83,4 %). Kod većine ispitanika je etiologija PAH-a bila idiopatska (71,7 %). Najčešća funkcionalna klasa prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) bila je funkcionalna klasa III (57,7 % ispitanika). Sve tri ispitivane skupine bile su dobro uravnotežene s obzirom na početne vrijednosti demografskih karakteristika podskupina vezane uz povijest liječenja PAH-a i etiologiju PAH-a, kao i kategorije funkcionalnih klasa prema kriterijima SZO-a.

Stope smrtnosti iznosile su 26,4 % (n = 34) za dozu od 5 mg TID, 19,5 % (n = 25) za dozu od 20 mg TID i 14,8 % (n = 19) za dozu od 80 mg TID.

Pedijatrijska populacija

Plućna arterijska hipertenzija

U randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebo kontroliranom ispitivanju raspona doza s paralelnim skupinama liječena su ukupno 234 ispitanika u dobi od 1 do 17 godina. Ispitanici (38% muškog i 62% ženskog spola) su imali tjelesnu težinu ≥ 8 kg, a imali su primarnu plućnu hipertenziju (PPH) [33%] ili PAH kao posljedicu prirodene bolesti srca [sistemsko-plućni spoj u 37%, a kirurški zahvat u 30% slučajeva]. U tom ispitivanju, 63 od 234 (27%) bolesnika bila su mlađa od 7 godina (niska doza sildenafil = 2; srednja doza = 17; visoka doza = 28; placebo = 16), dok je 171 od 234 (73%) bolesnika imao 7 ili više godina (niska doza sildenafil = 40; srednja doza = 38, visoka doza = 49; placebo = 44). Većina ispitanika imala je bolest funkcionalnog stupnja I (75/234, 32%) ili II (120/234, 51%) prema SZO klasifikaciji. Manji broj bolesnika je na početku ispitivanja imao bolest funkcionalnog stupnja III (35/234

15%) ili IV (1/234, 0,4%), dok za nekoliko bolesnika nije bio poznat funkcionalni stupanj bolesti.

Bolesnici prethodno nisu primali terapiju specifičnu za PAH, a u ispitivanju nije bila dopuštena primjena prostaciklina, analoga prostaciklina i antagonista endotelinskih receptora kao ni uzimanje nadomjestaka arginina, nitrata, alfa-blokatora i snažnih inhibitora izoenzima CYP3A4 citokroma P450.

Primarni cilj ispitivanja bio je procijeniti djelotvornost 16-tjednog kroničnog peroralnog liječenja sildenafilom u pedijatrijskih ispitanika na poboljšanje tjelesne sposobnosti, mjereno testom srčano- plućnog opterećenja (CPET test) u ispitanika koji su s obzirom na stupanj razvoja bili sposobni izvesti taj test (n = 115). Sekundarni ishodi obuhvaćali su praćenje hemodinamičkog statusa, procjenu simptoma, SZO funkcionalni stupanj, promjene osnovne terapije i mjerila kvalitete života.

Ispitanici su razvrstani u jednu od tri skupine koje su primale sildenafil: nisku (10 mg), srednju (10-40 mg) ili visoku dozu (20-80 mg) sildenafil tri puta na dan, ili u skupinu koja je primala placebo. Stvarne primijenjene doze unutar pojedine skupine su ovisile o tjelesnoj težini bolesnika (vidjeti dio 4.8). Udio ispitanika koji su na početku liječenja primali potpurnu terapiju (antikoagulanse, digoksin, blokatore kalcijevih kanala, diuretike i/ili kisik) bio je podjednak u kombiniranoj skupini liječenoj sildenafilom (47,7%) i skupini koja je primala placebo (41,7%).

Primarni ishod bila je za placebo korigirana postotna promjena vršne vrijednosti VO₂ od početka ispitivanja do 16. tjedna, procijenjena CPET testom u skupinama koje su primale kombinirane doze (Tablica 2). CPET test se mogao provesti u ukupno 106 od 234 ispitanika (45%), koji su obuhvaćali djecu u dobi od ≥ 7 godina i razvojno sposobnu za izvođenje testa. U djece mlađe od 7 godina (kombinirane doze sildenafil = 47; placebo = 16) mogli su se procijeniti samo sekundarni ishodi. Srednja vrijednost vršnog volumena potrošnje kisika (VO₂) na početku ispitivanja bila je usporediva u svim skupinama liječenima sildenafilom (17,37 do 18,03 ml/kg/min), a nešto veća u skupini koja je primala placebo (20,02 ml/kg/min). Rezultati glavne analize (kombinirane doze sildenafil u odnosu na placebo) nisu bili statistički značajni (p = 0,056) (vidjeti Tablicu 2). Procijenjena razlika između srednje doze sildenafil i placeba iznosila je 11,33% (95% CI: 1,72 do 20,94) (vidjeti Tablicu 2).

Tablica 2: Za placebo korigirana postotna (%) promjena vršnog VO₂ u odnosu na početne vrijednosti po aktivno liječenim skupinama

<i>Terapijska skupina</i>	<i>Procijenjena razlika</i>	<i>Interval pouzdanosti 95%</i>
Niska doza (n = 24)	3,81	-6,11; 13,73
Srednja doza (n = 26)	11,33	1,72; 20,94
Visoka doza (n = 27)	7,98	-1,64; 17,60
Skupine s kombiniranim dozama (n = 77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19; 15,60

n = 29 za skupinu koja je primala placebo

Procjene se temelje na metodi ANCOVA, uz prilagodbe za kovarijante: vršni VO₂ na početku ispitivanja, etiologija i težinska skupina

Opažena su s dozom povezana poboljšanja indeksa plućnog krvožilnog otpora i srednje vrijednosti plućnog arterijskog tlaka. U skupini koja je primala srednju dozu sildenafil uočeno je smanjenje indeksa plućnog krvožilnog otpora u odnosu na placebo za 18% (95% CI: 2% do 32%), a u skupini koja je primala visoku dozu smanjenje za 27% (95% CI: 14% do 39%), dok u

skupini koja je primala nisku dozu sildenafilila nije zabilježena značajna razlika u odnosu na placebo (razlika od 2%). Promjena srednje vrijednosti plućnog arterijskog tlaka od početne vrijednosti je u skupini koja je primala srednju dozu sildenafilila iznosila -3,5 mmHg (95% CI: -8,9, 1,9), a u skupini koja je primala visoku dozu -7,3 mmHg (95% CI: -12,4, -2,1) u odnosu na placebo, dok se u skupini koja je primala nisku dozu sildenafilila pokazala mala razlika od skupine koja je primala placebo (razlika od 1,6 mmHg). Poboljšanja srčanog indeksa opažena su u sve tri skupine liječene sildenafilom u odnosu na placebo: 10% u skupini koja je primala nisku dozu, 4% u skupini koja je primala srednju dozu i 15% u skupini koja je primala visoku dozu sildenafilila.

Značajna poboljšanja u pogledu funkcionalnog stupnja bolesti u odnosu na placebo postigli su samo ispitanici na visokoj dozi sildenafilila. Omjer vjerojatnosti u odnosu na placebo iznosio je 0,6 (95% CI: 0,18; 2,01) za skupinu koja je primala nisku dozu sildenafilila, 2,25 (95% CI: 0,75; 6,69) za skupinu koja je primala srednju dozu sildenafilila, odnosno 4,52 (95% CI: 1,56, 13,10) za skupinu koja je primala visoku dozu sildenafilila.

Podaci iz dugotrajnog produžetka ispitivanja

Od 234 pedijatrijskih ispitanika liječenih u kratkotrajnom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju, 220 ispitanika ušlo je u dugotrajan produžetak ispitivanja. Ispitanici koji su bili u skupini koja je primala placebo u kratkotrajnom ispitivanju, bili su ponovno randomizirani za liječenje sildenafilom; ispitanici tjelesne težine ≤ 20 kg uključeni su u skupine sa srednjom ili visokom dozom (1:1), a ispitanici tjelesne težine > 20 kg uključeni su u skupine s niskom, srednjom ili visokom dozom (1:1:1). Od ukupno 229 ispitanika koji su primali sildenafil, 55 ispitanika bilo je u skupini s niskom, 74 ispitanika u skupini sa srednjom i 100 ispitanika u skupini s visokom dozom. Tijekom kratkotrajnog i dugotrajnog ispitivanja, ukupno trajanje liječenja od početka dvostruko slijepog ispitivanja za pojedine pacijente kretalo se u rasponu od 3 do 3129 dana. U skupini liječenoj sildenafilom, medijan trajanja liječenja sildenafilom bio je 1696 dana (izuzevši 5 ispitanika koji su primali placebo u dvostruko slijepom ispitivanju i nisu liječeni u dugotrajnom produžetku ispitivanja).

Kaplan-Meierove procjene trogodišnjeg preživljenja u bolesnika tjelesne težine > 20 kg na početku ispitivanja bile su: 94% za skupinu koja je primala nisku dozu, 93% za skupinu koja je primala srednju dozu i 85% za skupinu koja je primala visoku dozu sildenafilila. U bolesnika tjelesne težine ≤ 20 kg na početku ispitivanja procjene preživljena bile su: 94% za skupinu koja je primala srednju dozu i 93% za skupinu koja je primala visoku dozu sildenafilila (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Tijekom provođenja ispitivanja, prijavljena su ukupno 42 smrtna slučaja. 37 smrtnih slučajeva nastupilo je prije odluke Povjerenstva za praćenje podataka o smanjivanju doze u ispitanika, na temelju opažene neravnoteže u smrtnosti kod povećanja doza sildenafilila. Od tih 37 smrtnih slučajeva, broj (%) smrtnih slučajeva bio je 5/55 (9,1%) u skupini s niskom, 10/74 (13,5%) u skupini sa srednjom i 22/100 (22%) u skupini s visokom dozom sildenafilila. Naknadno je prijavljeno još 5 smrtnih slučajeva. Uzroci smrti bili su povezani s PAH-om. U pedijatrijskih bolesnika s PAH-om ne smiju se primjenjivati više doze od preporučenih (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Vršni VO₂ ocijenjen je nakon godinu dana od početka placebo kontroliranog ispitivanja. Od ispitanika liječenih sildenafilom koji su bili razvojno sposobni za izvođenje CPET testa, u 59/114 ispitanika (52%) nije pokazao pogoršanje vršnog VO₂ od početka uzimanja sildenafilila. Slično tomu, u 191 od 229 ispitanika (83%) koji su primali sildenafil, funkcionalni stupanj bolesti po SZO-u procijenjen nakon godine dana održao se ili poboljšao.

Perzistentna plućna hipertenzija u novorođenčadi

Randomizirano dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje s dvije paralelne skupine, bilo je provedeno u 59 novorođenčadi s perzistentnom plućnom hipertenzijom novorođenčeta (engl. *persistent pulmonary hypertension of the newborn*, PPHN) ili hipoksičnim zatajenjem

pluća (engl. *hypoxic respiratory failure*, HRF) u riziku za PPHN s oksigenacijskim indeksom (OI) >15 i <60. Primarni cilj je bio procjena djelotvornosti i sigurnosti i.v. sildenafilu kad je dodan inhalacijskom dušikovom oksidu u usporedbi sa dušikovim oksidom kad je primijenjen sam.

Koprimaryne mjere ishoda bile su stopa neuspjeha u liječenju, definiranog kao potreba za dodatnim liječenjem PPHN, potreba za izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *Extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO), ili smrt tijekom trajanja ispitivanja; kao i trajanje liječenja inhalacijskim dušikovim oksidom (iNO) nakon početka i.v. primjene ispitivanog lijeka bolesnicima koji nisu imali neuspjeh u liječenju. Razlika u stopi neuspjeha u liječenju nije bila statistički značajna između dvije liječene skupine (27,6% u skupini koja je primala iNO + i.v. sildenafil i 20,0% u skupini koja je primala iNO + placebo). Za bolesnike koji nisu imali neuspjeh u liječenju, srednja vrijednost trajanja primjene iNO terapije nakon početka i.v. primjene ispitivanog lijeka bila je ista, otprilike 4,1 dan, za obje skupine.

Štetni događaji nastali tijekom liječenja i ozbiljni štetni događaji prijavljeni su kod 22 (75,9%) odnosno 7 (24,1%) ispitanika u skupini liječenoj sa iNO + i.v. sildenafil, i kod 19 (63,3%) odnosno 2 (6,7%) ispitanika u skupini liječenoj sa iNO + placebo. Najčešće prijavljeni štetni događaji nastali tijekom liječenja u skupini liječenoj sa iNO + i.v. sildenafil bili su hipotenzija (8 [27,6%] ispitanika), hipokalemija (7 [24,1%] ispitanika), anemija i sindrom apstinencije od lijeka (4 [13,8%] ispitanika) te bradikardija (3 [10,3%] ispitanika), dok su u skupini liječenoj sa iNO + placebo prijavljeni štetni događaji bili pneumotoraks (4 [13,3%] ispitanika), anemija, edem, hiperbilirubinemija, povećane vrijednosti C-reaktivnog proteina i hipotenzija (3 [10,0%] ispitanika) (vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Sildenafil se brzo apsorbira. Maksimalne opažene koncentracije u plazmi dostižu se u roku od 30 do 120 minuta (medijan 60 minuta) nakon primjene peroralne doze natašte. Srednja vrijednost apsolutne bioraspodjelivosti nakon peroralne primjene je 41% (raspon 25-63%). Nakon peroralne primjene sildenafilu tri puta na dan, AUC i C_{max} povećavaju se razmjerno dozi u rasponu doza od 20-40 mg. Nakon peroralne primjene doze od 80 mg tri puta na dan opažen je porast koncentracije sildenafilu u plazmi veći od proporcionalnog dozi. U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom je bioraspodjelivost sildenafilu nakon peroralne primjene doze od 80 mg tri puta na dan bila u prosjeku 43% (90% CI: 27% - 60%) veća u usporedbi s nižim dozama.

Kada se sildenafil uzima s hranom, brzina apsorpcije se smanjuje, uz srednju vrijednost odgode T_{max} za 60 minuta i prosječno smanjenje C_{max} za 29%; međutim, nema značajnog utjecaja na stupanj apsorpcije (AUC smanjen za 11%).

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije sildenafilu u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) je 105 l, što ukazuje na to da se on raspodjeljuje u tkiva. Nakon peroralnih doza od 20 mg tri puta na dan, srednja vrijednost najveće ukupne koncentracije sildenafilu u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 113 ng/ml. Sildenafil i njegov glavni N-dezmetil metabolit u cirkulaciji se približno 96% vežu za proteine plazme. Vezanje za proteine ne ovisi o ukupnoj koncentraciji lijeka.

Biotransformacija

Sildenafil se pretežno metabolizira pomoću jetrenih mikrosomalnih izoenzima CYP3A4 (glavni put) i CYP2C9 (manji put). Glavni metabolit u cirkulaciji nastaje N-demetilacijom sildenafilu. Ovaj metabolit ima profil selektivnosti za fosfodiesteraze sličan sildenafilu, a njegova *in vitro* potencija za PDE5 iznosi oko 50% potencije osnovnog spoja. N-dezmetil metabolit se dalje metabolizira, uz terminalni poluvijek od približno 4 sata. U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom plazmatske koncentracije N-dezmetil metabolita iznose približno 72%

koncentracije sildenafilu nakon primjene doze od 20 mg tri puta na dan (što čini doprinos od 36% farmakološkim učincima sildenafilu). Nije poznat posljedični učinak na djelotvornost.

Eliminacija

Ukupan klirens sildenafilu iz tijela iznosi 41 l/h, uz posljedični poluvijek u terminalnoj fazi od 3-5 sati. Nakon peroralne ili intravenske primjene sildenafil se izlučuje u obliku metabolita pretežito fecesom (oko 80% primijenjene peroralne doze) te u manjoj mjeri mokraćom (oko 13% primijenjene peroralne doze).

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Starije osobe

Zdravi stariji dobrovoljci (65 ili više godina) su imali smanjen klirens sildenafilu, što je rezultiralo približno 90% višim plazmatskim koncentracijama sildenafilu i aktivnog N-dezmetil metabolita u odnosu na one u zdravih mlađih dobrovoljaca (18-45 godina). Zbog dobno uvjetovanih razlika u vezanju za proteine u plazmi, odgovarajuće povećanje koncentracije slobodnog sildenafilu u plazmi iznosilo je oko 40%.

Zatajivanje bubrega

U dobrovoljaca s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina = 30-80 ml/min) farmakokinetika sildenafilu nije se promijenila nakon jedne peroralne doze od 50 mg. U dobrovoljaca s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) klirens sildenafilu je bio smanjen, što je rezultiralo srednjom vrijednošću povećanja AUC-a od 100%, a C_{max} od 88% u usporedbi s dobrovoljcima bez oštećenja bubrega podudarnima s obzirom na dob. Osim toga, vrijednosti AUC-a i C_{max} N-dezmetil metabolita bile su značajno povećane (200% odnosno 79%) u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega u odnosu na ispitanike s normalnom bubrežnom funkcijom.

Zatajivanje jetre

U dobrovoljaca s blagom do umjerenom cirozom jetre (Child-Pugh stadij A i B) klirens sildenafilu je bio smanjen, što je rezultiralo povećanjem AUC-a (85%) i C_{max} (47%) u usporedbi s dobrovoljcima bez oštećenja jetre podudarnima s obzirom na dob. Osim toga, vrijednosti AUC-a i C_{max} N-dezmetil metabolita bile su značajno povećane (154% odnosno 87%) u ispitanika s cirozom u odnosu na ispitanike s normalnom jetrenom funkcijom. Nije ispitivana farmakokinetika sildenafilu u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Populacijska farmakokinetika

U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom, prosječne koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže su u ispitivanom rasponu doza od 20-80 mg tri puta na dan bile 20-50% više nego u zdravih dobrovoljaca. Vrijednosti C_{min} bile su dvostruko veće nego u zdravih dobrovoljaca. Oba nalaza upućuju na manji klirens i/ili veću bioraspodivnost sildenafilu nakon peroralne primjene u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom u odnosu na zdrave dobrovoljce.

Pedijatrijska populacija

Iz analize farmakokinetičkog profila sildenafilu u bolesnika uključenih u pedijatrijska klinička ispitivanja proizlazi da je tjelesna težina dobar pokazatelj izloženosti lijeku u djece. Poluvijek koncentracije sildenafilu u plazmi procjenjuje se na između 4,2 i 4,4 sata za raspon tjelesne težine od 10-70 kg te nisu uočene razlike koje bi mogle biti od kliničkog značaja. Procjenjuje se da nakon jedne peroralne doze od 20 mg sildenafilu C_{max} iznosi 49 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 70 kg, 104 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 20 kg, odnosno 165 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 10 kg. Procjenjuje se da nakon jedne peroralne doze od 10 mg sildenafilu C_{max} iznosi 24 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 70 kg, 53 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 20 kg, odnosno 85 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 10 kg. Procjenjuje se da T_{max} iznosi približno 1 sat i da je gotovo neovisan o tjelesnoj težini.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U mladunčadi štakora koji su prije i nakon okota primali 60 mg/kg sildenafilu opaženi su smanjena veličina legla, manja težina mladunaca prvog dana te smanjeno 4-dnevno preživljenje, pri razinama izloženosti koje su bile približno 50 puta veće od očekivane izloženosti u ljudi pri dozi od 20 mg tri puta na dan. U nekliničkim ispitivanjima učinci su zapaženi pri razinama izloženosti koje se smatraju dovoljno većima od maksimalne izloženosti lijeku u ljudi, što ukazuje na mali značaj za kliničku primjenu.

Pri klinički relevantnim razinama izloženosti, u životinja nisu zabilježene nuspojave koje bi mogle biti značajne za kliničku primjenu, a koje nisu opažene i u kliničkim ispitivanjima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
kalcijev hidrogenfosfat (bezvodni)
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat
hipromeloza

Film ovojnica:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
triacetin

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica: okrugla bijela HDPE bočica, zatvarač siguran za djecu sa zabrtvljenom zaštitnom folijom.

Blister: prozirno PVC/PVdC-Al blister pakiranje.

Veličina pakiranja: 90 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o., Dragutina Golika 36, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-193404304

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. srpnja 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12. prosinca 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06. travnja 2023.