

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Balcoga 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg sildenafilu (vo forme citrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele, okrúhle (s priemerom 7,1 mm), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením „20“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Liečba dospelých pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou, klasifikovanou ako funkčný stupeň II a III podľa WHO, za účelom zlepšenia tolerancie fyzickej záťaže. Účinnosť sa potvrdila pri primárnej pľúcnej hypertenzii a pľúcnej hypertenzii spojenej s ochorením spojivového tkaniva.

Pediatrická populácia

Liečba pediatrických pacientov vo veku 1 až 17 rokov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou. Účinnosť v zmysle zlepšenia tolerancie fyzickej záťaže alebo pľúcnej hemodynamiky sa potvrdila pri primárnej pľúcnej hypertenzii a pľúcnej hypertenzii spojenej s vrodenou srdcovou chybou (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a monitorovať len lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pľúcnej arteriálnej hypertenzie. V prípade zhoršenia klinického stavu napriek liečbe sildenafilom, treba zvážiť alternatívne možnosti liečby.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka je 20 mg trikrát denne (three times a day, TID). Lekári majú poradiť pacientom, ktorí zabudnú užiť sildenafil, aby užíli dávku čo možno najskôr a potom pokračovali s pravidelnou dávkou. Pacienti nesmú užiť dvojnásobnú dávku, aby nahradili vynechanú dávku.

Pediatrická populácia (vo veku 1 až 17 rokov)

U pediatrických pacientov vo veku 1 až 17 rokov je odporúčaná dávka pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≤ 20 kg 10 mg trikrát denne a pre pacientov s telesnou hmotnosťou > 20 kg 20 mg trikrát denne. U pediatrických pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou (PAH) sa nesmú používať vyššie než odporúčané dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

20 mg tableta sa nemá užívať v prípadoch, keď sa dávka 10 mg dvakrát denne podáva mladším pacientom. Na podávanie pacientom s telesnou hmotnosťou ≤ 20 kg a iným mladším pacientom, ktorí nie sú schopní prehltnúť tabletu, sú dostupné iné liekové formy.

Pacienti užívajúci iné lieky

Vo všeobecnosti sa má akákoľvek úprava dávky vykonávať až po dôkladnom zhodnotení prínosu a rizika. Úprava znížením dávky na 20 mg dvakrát denne sa má zvážiť, ak sa sildenafil podáva pacientom, ktorí už užívajú inhibítory CYP3A4, ako sú erytromycín alebo sachinavir. Úprava znížením dávky na 20 mg jedenkrát denne sa odporúča v prípade súbežného podávania so silnejšími inhibítormi CYP3A4 klaritromycínom, telitromycínom a nefazodónom. Na použitie sildenafilu s najsilnejšími inhibítormi CYP3A4 pozri časť 4.3. Úpravy dávky sildenafilu sa môžu vyžadovať, ak sa podáva s indukčtormi CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Úprava dávky sa nevyžaduje u starších pacientov. Podľa nameraných vzdialeností pri 6-minútovej chôdzi by klinická účinnosť mohla byť menšia u starších pacientov.

Porucha funkcie obličiek

Úprava začiatkovej dávky sa nevyžaduje u pacientov s poruchou funkcie obličiek, vrátane závažnej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min). Úprava znížením dávky na 20 mg dvakrát denne sa má zvážiť po dôkladnom vyhodnotení prínosu a rizika, len ak liečba nie je dobre tolerovaná.

Porucha funkcie pečene

Úprava začiatkovej dávky sa nevyžaduje u pacientov s poruchou funkcie pečene (stupeň A a B podľa Childovho-Pughovho skóre). Úprava znížením dávky na 20 mg dvakrát denne sa má zvážiť po dôkladnom vyhodnotení prínosu a rizika, len ak liečba nie je dobre tolerovaná.

Sildenafil je kontraindikovaný pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň C podľa Childovho-Pughovho skóre) (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia (deti mladšie ako 1 rok a novorodenci)

U novorodencov s pretrvávajúcou plúcnou hypertenziou novorodencov sa sildenafil nesmie používať nad rámec schválených indikácií, pretože riziká prevažujú nad prínosmi (pozri časť 5.1). Bezpečnosť a účinnosť sildenafilu pre iné ochorenia u detí mladších ako 1 rok neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Prerušenie liečby

Obmedzené údaje naznačujú, že náhle prerušenie liečby sildenafilom nie je spojené s následným zhoršením plúčnej arteriálnej hypertenzie. Aby sa však predišlo možnému výskytu náhleho zhoršenia klinického stavu počas vynechania liečby, má sa zvážiť postupná redukcia dávok. Počas prerušenia liečby sa odporúča intenzívne monitorovanie stavu.

Spôsob podávania

Balcoga je určená len na perorálne použitie. Tablety sa majú užívať s odstupom približne 6 až 8 hodín, s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s donormi oxidu dusnatého (ako napríklad amylnitritom) alebo s nitrátmi v akejkoľvek forme v dôsledku hypotenzného účinku nitrátov (pozri časť 5.1).

Súbežné podávanie PDE5 inhibítorov, vrátane sildenafilu, so stimulátormi guanylátcyklázy, akým je

napr. riociguát, je kontraindikované, pretože môže viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5).

Kombinácia s najsilnejšími z inhibítorov CYP3A4 (napr. ketokonazolom, itraconazolom, ritonavírom) (pozri časť 4.5).

Pacienti, ktorí majú stratu videnia v jednom oku v dôsledku nearteriovej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION) bez ohľadu na to, či táto príhoda súvisela alebo nesúvisela s predchádzajúcou expozíciou inhibítora PDE5 (pozri časť 4.4).

Bezpečnosť sildenafilu sa nesledovala v nasledovných podskupinách pacientov, a preto je jeho použitie u nich kontraindikované:
závažná porucha funkcie pečene,
nedávno prekonaná cievna mozgová príhoda alebo infarkt myokardu,
závažná hypotenzia (tlak krvi < 90/50 mmHg) na začiatku liečby.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinnosť sildenafilu u pacientov so závažnou plúcnou arteriálnou hypertenziou (funkčný stupeň IV) nebola potvrdená. Ak dôjde k zhoršeniu klinického stavu, má sa zvážiť použitie liečby odporúčanej na závažný stupeň ochorenia (napr. epoprostenol) (pozri časť 4.2). Pomer prínosu/rizika liečby sildenafilom nebol stanovený u pacientov s funkčným stupňom I plúcnnej arteriálnej hypertenzie podľa WHO.

Skúšania so sildenafilom sa vykonali u foriem plúcnnej arteriálnej hypertenzie spojenej s primárnym (idiopatickým) ochorením spojivového tkaniva alebo s formami PAH spojenými s vrodenou chorobou srdca (pozri časť 5.1). Použitie sildenafilu u iných foriem PAH sa neodporúča.

V dlhodobom pediatrickom pokračovaní skúšaní sa pozoroval nárast úmrtí u pacientov, ktorým sa podávali dávky vyššie, ako je odporúčaná dávka. Preto sa dávky vyššie ako odporúčané dávky nesmú používať u pediatrických pacientov s PAH (pozri tiež časti 4.2 a 5.1).

Retinitis pigmentosa

Bezpečnosť sildenafilu sa neštudovala u pacientov s hereditárnymi degeneratívnymi ochoreniami retíny, ako sú *retinitis pigmentosa* (menšina z týchto pacientov má genetickú poruchu retinálnej fosfodiesterázy), a preto sa jeho použitie neodporúča.

Vazodilatačný účinok

Pri predpisovaní sildenafilu musí lekár dôkladne zvážiť, či má pacient primárne ochorenie, ktorého priebeh by mohli mierne až stredne silné vazodilatačné účinky sildenafilu nepriaznivo ovplyvniť, napríklad u pacientov s hypotenziou, pacientov s hypovolémiou, so závažnou obštrukciou výtokovej časti ľavej komory alebo autonómnou dysfunkciou (pozri časť 4.4).

Kardiovaskulárne rizikové faktory

Po uvedení sildenafilu určeného na erektilnú dysfunkciu u mužov na trh boli v časovej súvislosti s užitím sildenafilu hlásené závažné kardiovaskulárne príhody vrátane infarktu myokardu, nestabilnej angíny pectoris, náhlejšej srdcovej smrti, komorovej arytmie, cerebrovaskulárnej hemorágie, tranzitórneho ischemického ataku, hypertenzie a hypotenzie. U väčšiny týchto pacientov, ale nie u všetkých, boli prítomné už existujúce kardiovaskulárne rizikové faktory. Mnohé z týchto hlásených príhod vznikli počas sexuálneho styku alebo krátko po ňom a niekoľko z nich sa vyskytlo krátko po užití sildenafilu, ale bez sexuálnej aktivity. Nie je možné určiť, či tieto príhody priamo súvisia s uvedenými alebo inými faktormi.

Priapizmus

Sildenafil sa má používať s opatrnosťou u pacientov s anatomicou deformáciou penisu (ako angulácia, kavernózna fibróza alebo Peyronieho choroba) alebo u pacientov s ochoreniami, ktoré predisponujú k priapizmu (ako kosáčikovitá anémia, mnohonásobný myelóm alebo leukémia).

Po uvedení sildenafilu na trh boli hlásené predĺžené erekcie a priapizmus. V prípade, že erekcia trvá dlhšie ako 4 hodiny, má pacient ihneď vyhľadať lekársku pomoc. Ak priapizmus nie je liečený okamžite, môže dôjsť k poškodeniu tkaniva penisu a trvalej strate potencie (pozri časť 4.8).

Vazookluzívna kríza u pacientov s kosáčikovitou anémiou

Sildenafil sa nemá používať u pacientov so sekundárnou plúcnou hypertenziou pri kosáčikovitej anémii. V klinickom skúšaní bol počet vazookluzívnych kríz vyžadujúcich hospitalizáciu hlásený častejšie u pacientov, ktorí užívali sildenafil ako u tých, ktorí boli na placebe, čo viedlo k predčasnému ukončeniu skúšania.

Udalosti súvisiace so zrakom

V súvislosti s užitím sildenafilu a ostatných inhibítorov PDE5 boli spontánne hlásené prípady porúch zraku. V súvislosti s užitím sildenafilu a ostatných inhibítorov PDE5 boli spontánne a v observačnom skúšaní hlásené prípady zriedkavého ochorenia, nearteriovej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (pozri časť 4.8). V prípade akejkolvek náhlejšej poruchy videnia sa má liečba ukončiť a zvážiť alternatívna liečba (pozri časť 4.3).

Alfablokátory

Opatrnosť sa odporúča, ak sa sildenafil podáva pacientom liečeným alfablokátorom, keďže súbežné podávanie môže viesť k symptomatickej hypotenzii u citlivých pacientov (pozri časť 4.5). Pacienti majú byť hemodynamicky stabilizovaní liečbou alfablokátormi ešte pred začatím liečby sildenafilom, aby sa minimalizovalo riziko vzniku posturálnej hypotenzie. Lekár má informovať pacientov, ako postupovať pri objavení sa príznakov posturálnej hypotenzie.

Poruchy krvácania

Skúšania *in vitro* s humánnymi krvnými doštičkami naznačujú, že sildenafil potencuje antiagregačný účinok nitroprusidu sodného. Nie sú žiadne údaje o bezpečnosti podania sildenafilu pacientom s poruchami krvácania alebo s aktívnym peptickým vredom. Preto sa má sildenafil u týchto pacientov podávať iba po dôslednom zvážení prínosu a rizika liečby.

Antagonisty vitamínu K

U pacientov s plúcnou arteriálnou hypertenziou môže existovať potenciálne zvýšené riziko krvácania, ak sa sildenafilom začnú liečiť pacienti, ktorí už užívajú antagonistu vitamínu K, zvlášť u pacientov s plúcnou arteriálnou hypertenziou ako sekundárnym ochorením pri ochorení spojivového tkaniva.

Venookluzívne ochorenie

Nie sú dostupné údaje o použití sildenafilu u pacientov s plúcnou hypertenziou spojenou s plúcnym venookluzívnym ochorením. Boli však hlásené prípady život ohrozujúceho edému pľúc pri liečbe vazodilatátormi (hlavne prostacyklínom) u týchto pacientov. Z toho vyplýva, že ak sa u pacientov s plúcnou hypertenziou, ktorým bol podaný sildenafil, objavia prejavy edému pľúc, má sa zvážiť možnosť súčasného výskytu venookluzívnej choroby.

Použitie sildenafilu s bosentánom

Účinnosť sildenafilu u pacientov liečených bosentánom nebola presvedčivo preukázaná (pozri časti 4.5 a 5.1).

Súbežné používanie s inými inhibítormi PDE5

Bezpečnosť a účinnosť sildenafilu pri súbežnom podávaní s inými PDE5 inhibítormi, vrátane Balcogy, u pacientov s PAH nebola študovaná a takéto súbežné používanie sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Balcoga obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na sildenafil

Štúdie *in vitro*

Sildenafil sa predovšetkým metabolizuje izoformami 3A4 (hlavná metabolická cesta) a 2C9 (vedľajšia metabolická cesta) cytochrómu P450 (CYP). Inhibítory týchto izoenzýmov môžu preto znížiť klírens sildenafilu, zatiaľ čo induktory týchto izoenzýmov môžu klírens sildenafilu zvýšiť. Tieto odporúčania pozri v častiach 4.2 a 4.3.

Štúdie *in vivo*

Hodnotilo sa súbežné podávanie perorálneho sildenafilu a intravenózneho epoprostenolu (pozri časti 4.8 a 5.1).

V kontrolovaných klinických skúšaní sa neskúmala účinnosť a bezpečnosť sildenafilu súbežne podávaného s inými terapeutickými modalitami na pľúcnu arteriálnu hypertenziu (napr. ambrisentanom, iloprostom). Preto sa v prípade súbežného podávania odporúča opatrnosť.

U pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou sa neskúmala bezpečnosť a účinnosť sildenafilu, ak sa podával súbežne s inhibítormi PDE5 (pozri časť 4.4).

Populačná farmakokinetická analýza údajov z klinických skúšaní týkajúcich sa pľúcnej arteriálnej hypertenzie preukázala pokles klírnsu sildenafilu a/alebo zvýšenie jeho biologickej dostupnosti po perorálnom podaní, ak sa podával súbežne so substrátmi CYP3A4, resp. súbežne s kombináciou substrátov CYP3A4 a betablokátorov. Toto boli jediné faktory, ktoré štatisticky signifikantne ovplyvnili farmakokinetiku sildenafilu u pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou. Expozícia sildenafilu u pacientov užívajúcich substráty CYP3A4 bola vyššia o 43 % a u pacientov užívajúcich kombináciu substrátov CYP3A4 a betablokátorov bola vyššia o 66 % v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali tieto skupiny liekov. Expozícia sildenafilu bola 5-krát vyššia pri dávke 80 mg trikrát denne v porovnaní s expozičiou pri dávke 20 mg trikrát denne. Toto rozpätie koncentrácií zahŕňa zvýšenie expozičie sildenafilu pozorované v špecificky zostavených interakčných štúdiách s inhibítormi CYP3A4 (s výnimkou najsilnejších inhibítorov CYP3A4, napr. ketokonazolu, itraconazolu, ritonaviru).

Zdá sa, že induktory CYP3A4 majú podstatný vplyv na farmakokinetiku sildenafilu u pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou, čo bolo potvrdené aj *in vivo* skúšaním sledujúcim interakcie s induktorom CYP3A4 bosentanom.

Súbežné podávanie bosentanu (stredne silný induktor CYP3A4, CYP2C9 a pravdepodobne CYP2C19) 125 mg dvakrát denne so sildenafilom 80 mg trikrát denne (v rovnovážnom stave), ktoré sa súbežne podávali zdravým dobrovoľníkom počas 6 dní, viedlo k poklesu AUC sildenafilu o 63 %. Populačná farmakokinetická analýza údajov týkajúcich sa sildenafilu z klinických skúšaní s dospelými pacientmi s PAH vrátane 12-týždňového skúšania na posúdenie účinnosti a bezpečnosti sildenafilu podávaného perorálne v dávke 20 mg trikrát denne po pridaní k stabilnej dávke bosentanu (62,5 mg – 125 mg dvakrát denne) ukázala pokles expozičie sildenafilu pri súbežnom podávaní s bosentanom podobný tomu, ktorý sa pozoroval u zdravých dobrovoľníkov (pozri časti 4.4 a 5.1).

Účinnosť sildenafilu musí byť presne monitorovaná u pacientov, ktorí súbežne užívajú silné induktory CYP3A4, ako sú karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný a rifampicín.

Súbežné podávanie ritonaviru, inhibítora HIV proteázy, ktorý je veľmi silným inhibítorom cytochrómu P450, a sildenafilu (100 mg jednorazová dávka), viedlo v rovnovážnom stave (500 mg dvakrát denne) k 300 % (4-násobnému) vzostupu C_{max} sildenafilu a k 1 000 % (11-násobnému) vzostupu AUC sildenafilu v plazme. Po uplynutí 24 hodín boli plazmatické koncentrácie sildenafilu ešte stále približne 200 ng/ml, v porovnaní s približne 5 ng/ml, ak bol sildenafil podaný samostatne. Tieto údaje sú v súlade s výraznými účinkami ritonaviru na široké spektrum substrátov P450. Vzhľadom na tieto farmakokinetické výsledky je súbežné podávanie sildenafilu a ritonaviru kontraindikované pacientom s pľúcnou arteriálnou hypertenziou (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie sachinaviru, inhibítora HIV proteázy, ktorý je inhibítorom CYP3A4 (1 200 mg trikrát denne) a sildenafilu (100 mg jednorazová dávka) viedlo v rovnovážnom stave k 140 % vzostupu C_{max} sildenafilu a k 210 % vzostupu AUC sildenafilu. Sildenafil neovplyvňuje farmakokinetiku sachinaviru. Odporúčania pre dávkovanie pozri v časti 4.2.

Ak sa sildenafil podával jednorazovo v dávke 100 mg spolu s erytromycínom, stredne silným inhibítorom CYP3A4, v rovnovážnom stave (500 mg dvakrát denne 5 dní), sa zaznamenal 182 % vzostup systémovej expozície sildenafilu (AUC). Odporúčania na dávkovanie pozri v časti 4.2. U zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia sa nedokázal vplyv azitromycínu (500 mg denne počas 3 dní) na AUC, C_{max} , t_{max} , eliminačnú rýchlostnú konštantu alebo následne na eliminačný polčas sildenafilu alebo jeho hlavného cirkulujúceho metabolitu. Nevyžaduje sa úprava dávky. Pri súbežnom podávaní sildenafilu (50 mg) a cimetidínu (800 mg), ktorý je inhibítorom cytochrómu P450 a nešpecifickým inhibítorom CYP3A4, zdravým dobrovoľníkom sa zaznamenal 56 % vzostup plazmatickej koncentrácie sildenafilu. Nevyžaduje sa úprava dávky.

Očakáva sa, že najsilnejšie z inhibítorov CYP3A4, ako sú ketokonazol a itraconazol, by mali mať podobné účinky ako ritonavir (pozri časť 4.3). V prípade inhibítorov CYP3A4, ako sú klaritromycín, telitromycín a nefazodón, sa očakáva účinok s intenzitou medzi ritonavírom a inhibítormi CYP3A4, ako sú sachinavir alebo erytromycín, predpokladá sa sedemnásobné zvýšenie expozície. Preto sa pri použití inhibítorov CYP3A4 odporúča úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

Populačná farmakokinetická analýza u pacientov s plúcnou arteriálnou hypertenziou preukázala, že súbežné podávanie betablokátorov v kombinácii so substrátmi CYP3A4 môže vyústiť do dodatočného zvýšenia expozície sildenafilu v porovnaní s podávaním samotných substrátov CYP3A4.

Grapefruitová šťava je slabým inhibítorom metabolizmu prostredníctvom CYP3A4 v črevnej stene a môže vyvolať mierny vzostup plazmatických hladín sildenafilu. Nevyžaduje sa úprava dávky, ale súbežné užívanie sildenafilu s grapefruitovou šťavou sa neodporúča.

Biologická dostupnosť sildenafilu nebola ovplyvnená podaním jednorazových dávok antacid (hydroxidu horečnatého/hydroxidu hlinitého).

Súbežné podávanie s perorálnymi kontraceptívmi (30 µg etinylestradiolu a 150 µg levonorgestrelu) neovplyvnilo farmakokinetiku sildenafilu.

Nikorandil je hybrid, účinkuje ako aktivátory draslíkových kanálov a nitráty. Kvôli nitrátovej zložke má potenciál pre závažné interakcie so sildenafilom (pozri časť 4.3).

Účinky sildenafilu na iné lieky

Štúdie *in vitro*

Sildenafil je slabým inhibítorom ($IC_{50} > 150$ µmol/l) izoforiem 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 cytochrómu P450.

Nie sú žiadne údaje o interakcii sildenafilu s nešpecifickými inhibítormi fosfodiesterázy, ako sú teofylín alebo dipyridamol.

Štúdie *in vivo*

Nezaznamenali sa žiadne signifikantné interakcie pri súbežnom podávaní sildenafilu (50 mg) s tolbutamidom (250 mg) alebo s warfarínom (40 mg), ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP2C9.

Sildenafil nemal významný vplyv na expozíciu atorvastatínu (AUC zvýšená o 11 %), čo naznačuje, že sildenafil nemá klinicky významný účinok na CYP3A4.

Medzi sildenafilom (v jednorazovej dávke 100 mg) a acenokumarolom sa nepozorovali žiadne

interakcie. Sildenafil (50 mg) nepotencoval predĺženie času krvácania zapríčineného kyselinou acetylsalicylovou 150 mg.

Sildenafil (50 mg) nepotencoval hypotenzný účinok alkoholu u zdravých dobrovoľníkov, ktorí mali priemernú maximálnu koncentráciu alkoholu v krvi 80 mg/dl.

V skúšaní na zdravých dobrovoľníkoch vyvolal sildenafil v rovnovážnom stave (80 mg trikrát denne) zvýšenie AUC bosentánu o 50 % (125 mg dvakrát denne). Populačná farmakokinetická analýza údajov zo skúšania s dospelými pacientmi s PAH na základnej liečbe bosentánom (62,5 mg – 125 mg dvakrát denne) ukázala zvýšenie (20 % (95 % IS: 9,8 – 30,8) AUC bosentánu pri súbežom podávaní sildenafilu v rovnovážnom stave (20 mg trikrát denne) v menšom rozsahu ako to, ktoré sa pozorovalo u zdravých dobrovoľníkov, ktorým bol podávaný bosentán súbežne so sildenafilom v dávke 80 mg trikrát denne (pozri časti 4.4 a 5.1).

V špecifickej interakčnej štúdii u pacientov s hypertenziou, ktorí súbežne užívali amlodipín so sildenafilom (100 mg), sa zaznamenalo ďalšie zníženie systolického tlaku krvi v ľahu o 8 mmHg. Zodpovedajúce ďalšie zníženie diastolického tlaku krvi v ľahu bolo o 7 mmHg. Toto ďalšie zníženie tlaku krvi malo podobný rozsah, ako keď sa sildenafil podával zdravým dobrovoľníkom samostatne.

V troch špecifických liekových interakčných štúdiách sa pacientom s benígnou hyperpláziou prostaty (BHP) stabilizovanou na liečbe doxazosínom súbežne podával alfablokátor doxazosín (4 mg, resp. 8 mg) a sildenafil (25 mg, 50 mg alebo 100 mg). V týchto skúšaniach sa v sledovanej populácii pozoroval dodatočný priemerný pokles systolického a diastolického tlaku krvi v ľahu o 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, resp. 8/4 mmHg, ako aj dodatočný priemerný pokles tlaku krvi v stoji o 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, resp. 4/5 mmHg. Keď sa sildenafil a doxazosín súbežne podávali pacientom stabilizovaným na liečbe doxazosínom, hlásenia o výskyte symptomatickej posturálnej hypotenzie u pacientov boli ojedinelé. Tieto zahŕňali závraty a stratu rovnováhy, ale nie synkopu. Súbežné podávanie sildenafilu pacientom užívajúcim alfablokátory môže viesť u citlivých pacientov k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.4).

Sildenafil (100 mg v jednorazovej dávke) neovplyvnil farmakokinetiku inhibítora HIV proteáz v rovnovážnom stave, sachinaviru, ktorý je substrátom/inhibítorom CYP3A4.

V súlade so známym účinkom sildenafilu na metabolickú cestu oxid dusnatý/cGMP (pozri časť 5.1) sa preukázalo, že sildenafil potencuje hypotenzný účinok nitrátov, a preto je jeho súčasné podanie s donormi oxidu dusnatého alebo nitrátmi v akejkoľvek forme kontraindikované (pozri časť 4.3).

Riociguát

Predklinické skúšania ukázali aditívny systémový účinok znižujúci krvný tlak, keď sa inhibítory PDE5 podávali súbežne s riociguátom. Klinické skúšania preukázali, že riociguát zosilňuje hypotenzné účinky inhibítorov PDE5. V skúšanej populácii nebol nájdený žiadny dôkaz o priaznivom klinickom účinku

spomínanej kombinácie. Súbežné užívanie riociguátu s PDE5 inhibítormi, vrátane sildenafilu, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Sildenafil nemal klinicky významný vplyv na plazmatické hladiny perorálnych kontraceptív (30 µg etinylestradiolu a 150 µg levonorgestrelu).

Pridanie jednej dávky sildenafilu k sakubitrilu/valsartanu v rovnovážnom stave u pacientov s hypertenziou bolo spojené so signifikantne výraznejším znížením krvného tlaku v porovnaní s podávaním samotného sakubitrilu/valsartanu. Preto je potrebná opatrnosť pri začatí liečby sildenafilom u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku a antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na nedostatok údajov o účinnosti sildenafilu u gravidných žien sa sildenafil neodporúča užívať u žien v reprodukčnom veku, pokiaľ nepoužívajú súčasne vhodnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití sildenafilu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu a embryonálny/fetálny vývin. Štúdie na zvieratách preukázali toxicitu na postnatálny vývin (pozri časť 5.3).

Vzhľadom na nedostatok údajov sa má sildenafil používať u gravidných žien iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne a dobre kontrolované štúdie u dojčiacich žien. Údaje od jednej dojčiacej ženy naznačujú, že sildenafil a jeho aktívny metabolit, N-demetylsildenafil, sa vo veľmi malých množstvách vylučujú do materského mlieka. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje týkajúce sa nežiaducich účinkov u dojčených detí, ale nepredpokladá sa, že by požité množstvá spôsobovali nejaké nežiaduce účinky. Predpisujúci lekári majú starostlivo zvážiť klinickú potrebu matky užívať sildenafil a akékoľvek potenciálne nežiaduce účinky u dojčeného dieťaťa.

Fertilita

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií fertility neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sildenafil má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Keďže v klinických skúšaní boli hlásené závraty a zmenené videnie, predtým ako budú pacienti viesť vozidlá a obsluhovať stroje, majú zistiť, ako reagujú na podanie sildenafilu.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V pivotnom, placebom kontrolovanom skúšaní so sildenafilom pri pľúcnej arteriálnej hypertenzii bolo 207 pacientov randomizovaných a liečených dávkami 20 mg, 40 mg alebo 80 mg sildenafilu TID a 70 pacientov bolo randomizovaných na placebo. Liečba trvala 12 týždňov. Celková frekvencia prerušenia liečby u pacientov liečených sildenafilom v dávkach 20 mg, 40 mg a 80 mg TID bola 2,9 %, 3,0 % a 8,5 % v uvedenom poradí, v porovnaní s 2,9 % pri placebe. Z 277 pacientov liečených v pivotnom skúšaní prešlo do dlhodobého pokračovacieho skúšania 259 pacientov. V ňom sa podávali dávky do 80 mg trikrát denne (4-krát vyššie ako odporúčaná dávka 20 mg trikrát denne) a po 3 rokoch 87 % zo 183 pacientov na skúmanej liečbe užívalo 80 mg sildenafilu TID.

V placebom kontrolovanom skúšaní so sildenafilom pridaným k intravenóznemu epoprostenolu pri pľúcnej arteriálnej hypertenzii bolo celkovo 134 pacientov liečených sildenafilom (s vopred stanoveným zvyšovaním dávky začínajúcim z 20 mg na 40 mg a potom na 80 mg trikrát denne podľa znášanlivosti) a epoprostenolom a 131 pacientov bolo liečených placebom a epoprostenolom. Dĺžka liečby bola 16 týždňov. Celková frekvencia prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov u pacientov liečených sildenafilom/epoprostenolom bola 5,2 % v porovnaní s 10,7 % u pacientov liečených placebom/epoprostenolom. Nedávno hlásenými nežiaducimi reakciami, ktoré sa vyskytli oveľa častejšie v skupine so sildenafilom/epoprostenolom, bola okulárna hyperémia, rozmazané videnie, upchatý nos, nočné potenie, bolesť chrbta a suchosť v ústach. Známe nežiaduce reakcie bolesti hlavy, návaly tepla, bolesti v končatinách a edém boli zaznamenané s vyššou frekvenciou u pacientov liečených sildenafilom/epoprostenolom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom/epoprostenolom. Z pacientov, ktorí ukončili úvodnú liečbu, prešlo do dlhodobého pokračovacieho skúšania 242 pacientov.

V nej sa podávali dávky do 80 mg TID a po 3 rokoch 68 % zo 133 pacientov na skúmanej liečbe užívalo 80 mg sildenafilu TID.

V dvoch placebom kontrolovaných skúšaniach boli nežiaduce účinky obyčajne mierne až stredne závažné. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami, ktoré sa vyskytli ($\geq 10\%$) pri sildenafilu v porovnaní s placebom boli bolesti hlavy, návaly tepla, dyspepsia, hnačka a bolesť v končatinách.

V klinickom skúšaní hodnotiacom účinky rôznych úrovní dávok sildenafilu boli bezpečnostné údaje pre sildenafil 20 mg TID (odporúčaná dávka) a pre sildenafil 80 mg TID (4-násobok odporúčanej dávky) konzistentné s bezpečnostným profilom sildenafilu stanoveným v predchádzajúcich klinických skúšaniach u dospelých s PAH.

Zoznam nežiaducich reakcií usporiadaný do tabuľky

Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u $> 1\%$ pacientov liečených sildenafilom a boli častejšie ($> 1\%$ rozdiel) pri sildenafilu v pivotnom skúšaní alebo v spoločnom súbore údajov z oboch placebom kontrolovaných skúšaniach pri liečbe pľúcnej arteriálnej hypertenzie sildenafilom v dávkach 20, 40 alebo 80 mg TID, sú uvedené v tabuľke 1 nižšie podľa triedy a skupín frekvencií (veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Hlásenia po uvedení lieku na trh sú uvedené kurzívou.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie u dospelých s PAH z placebom kontrolovaných klinických skúšaní so sildenafilom a zo skúseností po uvedení lieku na trh

MedDRA trieda orgánových systémov (V 14.0)	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	
Časté	celulitída, chrípka, zápal priedušiek, zápal prínosových dutín, rinitída, gastroenteritída
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	anémia
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	retencia tekutín
Psychické poruchy	
Časté	nespavosť, úzkosť
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	bolesť hlavy
Časté	migréna, tremor, parestézie, pocit pálenia, hypestézia
Poruchy oka	
Časté	krvácanie do sietnice, poškodenie zraku, rozmazané videnie, fotofóbia, chromatopsia, cyanopsia, podráždenie očí, okulárna hyperémia
Menej časté	zníženie zrakovej ostrosti, diplopia, neprirodzené pocity v oku
Neznáme	<i>nearteritická predná ischemická neuropatia zrkového nervu (NAION)*, oklúzia ciev sietnice*, poruchy v zornom poli*</i>

Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	závrat
Neznáme	<i>náhla strata sluchu</i>
Poruchy ciev	
Veľmi časté	návaly tepla
Neznáme	<i>hypotenzia</i>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	epistaxa, kašeľ, upchatý nos
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	hnačka, dyspepsia
Časté	gastritída, gastroezofageálna refluxná choroba, hemoroidy, nafúknutie brucha, sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	alopécia, erytém, nočné potenie
Neznáme	<i>vyrážka</i>
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	bolesť v končatinách
Časté	myalgia, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	hematúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	krvácanie z penisu, hematospermia, gynekomastia
Neznáme	<i>priapizmus, predĺžená erekcia</i>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	horúčka

* Tieto nežiaduce účinky/reakcie boli hlásené u pacientov užívajúcich sildenafil na liečbu erektilnej dysfunkcie u mužov (MED).

Pediatrická populácia

V placebom kontrolovanom skúšaní so sildenafilom, do ktorej boli zaradení pacienti s pľúcnou arteriálnou hypertenziou vo veku 1 až 17 rokov, bolo liečených celkovo 174 pacientov trikrát denne v dávkovacej schéme so sildenafilom buď s nízkou (10 mg u pacientov s hmotnosťou > 20 kg; žiadni pacienti s hmotnosťou ≤ 20 kg nedostávali nízkú dávku), strednou (10 mg u pacientov s hmotnosťou ≥ 8 – 20 kg; 20 mg u pacientov s hmotnosťou ≥ 20 – 45 kg; 40 mg u pacientov s hmotnosťou > 45 kg) alebo vysokou dávkou (20 mg u pacientov s hmotnosťou ≥ 8 – 20 kg; 40 mg u pacientov s hmotnosťou ≥ 20 – 45 kg; 80 mg u pacientov s hmotnosťou > 45 kg) a 60 pacientov bolo liečených placebom.

Profil nežiaducich reakcií pozorovaný v tomto pediatrickom skúšaní bol vo všeobecnosti zhodný s profilom u dospelých (pozri tabuľku vyššie). Najčastejšími nežiaducimi reakciami, ktoré sa vyskytli (s frekvenciou ≥ 1 %) u pacientov užívajúcich sildenafil (v kombinovaných dávkach) a s frekvenciou > 1 % u pacientov užívajúcich placebo, boli pyrexia, infekcia horných dýchacích ciest (každý 11,5 %), vracanie (10,9 %), predĺžená erekcia (zahŕňajúca spontánnu penilnú erekciu u mužských pacientov) (9,0 %), nauzea, bronchitída (každý 4,6 %), faryngitída (4,0 %), rinorea (3,4 %), a pneumónia, rinitída (každý 2,9 %).

Z 234 pediatrických pacientov liečených v krátkodobom, placebom kontrolovanom skúšaní 220 pacientov vstúpilo do dlhodobého pokračovacieho skúšania. Pacienti, ktorí boli na aktívnej liečbe sildenafilom, pokračovali v rovnakej dávkovacej schéme, kým pacienti, ktorým bolo v krátkodobom skúšaní podávané placebo, boli náhodne zaradení do liečby sildenafilom.

Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené počas celého trvania krátkodobého a dlhodobého skúšania boli vo všeobecnosti podobné ako tie, ktoré sa pozorovali v krátkodobom skúšaní. Nežiaduce reakcie hlásené u > 10 % z 229 pacientov liečených sildenafilom (skupina s kombinovanými dávkami, vrátane 9 pacientov, ktorí nepokračovali v dlhodobom skúšaní) boli infekcia horných dýchacích ciest (31 %), bolesť hlavy (26 %), vracanie (22 %), bronchitída (20 %), faryngitída (18 %), pyrexia (17 %), hnačka (15 %), chrípka a epistaxa (12 % v oboch prípadoch). Väčšina týchto nežiaducich reakcií bola považovaná za miernu až stredne závažnú.

Závažné nežiaduce udalosti boli hlásené u 94 (41 %) z 229 pacientov užívajúcich sildenafil. Z 94 pacientov, ktorí hlásili závažné nežiaduce udalosti bolo 14/55 (25,5 %) pacientov v skupine s nízkou dávkou, 35/74 (47,3 %) v skupine so strednou dávkou a 45/100 (45 %) v skupine s vysokou dávkou. Najčastejšie závažné nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli s frekvenciou ≥ 1 % u pacientov užívajúcich sildenafil (kombinované dávky) boli pneumónia (7,4 %), zlyhanie srdca, pľúcna hypertenzia (5,2 % v oboch prípadoch), infekcia horných dýchacích ciest (3,1 %), zlyhanie pravej komory srdca, gastroenteritída (2,6 % v oboch prípadoch), synkopa, bronchitída, bronchopneumónia, pľúcna artériová hypertenzia (2,2 % vo všetkých prípadoch), bolesť na hrudi, zubný kaz (1,7 % v oboch prípadoch) a kardiogénny šok, vírusová gastroenteritída, infekcia močových ciest (1,3 % vo všetkých prípadoch).

Nasledovné závažné nežiaduce udalosti boli považované za súvisiace s liečbou: enterokolitída, konvulzie, hypersenzitivita, stridor, hypoxia, neurosenzorická hluchota a ventrikulárna arytmia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

V skúšaní na zdravých dobrovoľníkoch boli po podaní jednorazových dávok do 800 mg nežiaduce reakcie podobné ako pri podaní nižších dávok, ale vyskytovali sa častejšie a boli závažnejšie. Jednorazové dávky 200 mg viedli k vyššiemu výskytu nežiaducich reakcií (bolesť hlavy, návaly tepla, závraty, dyspepsia, nazálna kongescia a zmena videnia).

V prípade predávkovania sa majú podľa potreby zaviesť štandardné podporné opatrenia. Keďže sildenafil je pevne viazaný na bielkoviny plazmy a neeliminuje sa močom, nie je pravdepodobné, že by renálna dialýza mala urýchliť klírens sildenafilu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologiká, liečivá pri poruchách erekcie, ATC kód: G04BE03

Mechanizmus účinku

Sildenafil je účinný a selektívny inhibítor fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), špecifickej pre cyklický guanozínmonofosfát (cGMP). Je to enzým, ktorý zodpovedá za degradáciu cGMP. Okrem prítomnosti tohto enzýmu v kavernóznom telese penisu sa PDE5 nachádza aj v cievnom riečisku pľúc. Sildenafil preto zvyšuje cGMP v bunkách hladkých svalov pľúcnych ciev, čo vedie k ich relaxácii. U pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou to môže viesť k vazodilatácii v pľúcnom riečisku, a v menšej miere aj ku vazodilatácii v systémovom obeh.

Farmakodynamické účinky

Štúdie *in vitro* preukázali, že sildenafil je selektívny pre PDE5. Jeho účinok je výraznejší na PDE5 ako na ostatné známe fosfodiesterázy. Sildenafil je 10-krát selektívnejší pre PDE5 ako pre PDE6, ktorá sa podieľa na fototransdukcii v retine. Má 80-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 než pre PDE1 a viac ako 700-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 než pre PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 a 11. Sildenafil má predovšetkým 4 000-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 ako pre PDE3, cAMP špecifickú izoformu fosfodiesterázy, ktorá sa podieľa na kontrole kontraktility srdcového svalu.

Sildenafil spôsobuje mierny a prechodný pokles tlaku krvi, vo väčšine prípadov bez klinického významu. Pri dlhodobom podávaní 80 mg trikrát denne pacientom so systémovou hypertenziou poklesol systolický tlak oproti východiskovej hodnote v priemere o 9,4 mmHg a diastolický o 9,1 mmHg. Pri dlhodobom podávaní 80 mg trikrát denne pacientom s pľúcnou arteriálnou hypertenziou sa pozorovali menej výrazné zmeny v poklese tlaku krvi (oba, systolický, ako aj diastolický tlak sa znížili o 2 mmHg). Pri odporúčanej dávke 20 mg trikrát denne neboli pozorované žiadne poklesy systolického alebo diastolického tlaku.

Podávanie jednorazových dávok až do 100 mg zdravým dobrovoľníkom neviedlo k žiadnemu klinicky relevantnému účinku na EKG. Pri dlhodobom podávaní 80 mg trikrát denne pacientom s pľúcnou arteriálnou hypertenziou sa nepozorovali žiadne klinicky významné zmeny na EKG.

V skúšaní zameranom na hemodynamické účinky jednorazovej perorálnej dávky 100 mg sildenafilu u 14 pacientov so závažnou koronárnou artériovou chorobou (coronary artery disease, CAD) (> 70 % stenóza aspoň jednej koronárnej artérie) poklesol stredný pokojový systolický krvný tlak o 7 % a diastolický krvný tlak o 6 % v porovnaní s východiskovými hodnotami. Stredný pľúcny systolický tlak krvi poklesol o 9 %. Sildenafil nemal vplyv na srdcový výdaj a neviedol ku zhoršeniu krvného prietoku cez stenózne koronárne artérie.

U niektorých pacientov sa jednu hodinu po podaní dávky 100 mg sildenafilu pri použití Farnsworthovho-Munsellovho testu so 100 farebnými odtieňmi pozorovali mierne a prechodné rozdiely v rozlišovaní farieb (modrá/zelená). Dve hodiny po podaní sa už nezaznamenali žiadne účinky. Možný mechanizmus tejto zmeny v rozlišovaní farieb súvisí s inhibíciou PDE6, ktorá hrá úlohu vo fototransdukčnej kaskáde retiny. Sildenafil neovplyvňuje ani ostrosť, ani kontrast videnia. V placebom kontrolovanom skúšaní s malým počtom pacientov s dokumentovaným včasným štádiom vekom podmienenej makulárnej degenerácie (n = 9) neboli vo vykonaných testoch videnia (ostrosť videnia, Amslerova mriežka, rozlíšenie farieb pri simulovanom dopravnom osvetlení, Humpreyho perimeter a fotostres) dokázané žiadne významné zmeny vplyvom sildenafilu (jednorazová dávka 100 mg).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť u dospelých pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou (PAH)

Bola vykonaná randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované skúšanie s 278 pacientmi s primárnou pľúcnou hypertenziou, PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva a PAH po chirurgickej liečbe vrodenej srdcovej chyby. Pacienti boli randomizovaní do jednej zo štyroch liečených skupín: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg alebo sildenafil 80 mg trikrát denne. Z 278 randomizovaných pacientov dostalo 277 pacientov aspoň jednu dávku skúšaného lieku. Súbor pacientov tvorilo 68 mužov (25 %) a 209 žien (75 %) s priemerným vekom 49 rokov (v rozpätí 18 – 81 rokov) a východiskovými hodnotami 6-minútového testu chôdze od 100 do 450 metrov vrátane (priemer: 344 metrov). 175 (63 %) zaradených pacientov malo diagnostikovanú primárnu pľúcnu hypertenziu, 84 (30 %) malo diagnostikovanú PAH spojenú s ochorením spojivového tkaniva a 18 (7 %) pacientov malo diagnostikovanú PAH následne po chirurgickej korekcii vrodenej srdcovej chyby. Väčšina pacientov mala funkčný stupeň II podľa WHO (107/277, 39 %) alebo III (160/377, 58 %) s priemernými východiskovými hodnotami pri 6-minútovej chôdzi 378 metrov, resp. 326 metrov; menej pacientov malo stupeň I (1/277, 0,4 %) alebo IV (9/277, 3 %) ako východiskovú hodnotu. Do skúšania neboli zaradení pacienti s ejekčnou frakciou ľavej komory < 45 % alebo s frakčným skrátením ľavej komory < 0,2.

Sildenafil (alebo placebo) sa pridal k základnej liečbe pacientov, ktorá mohla zahŕňať kombináciu

antikoagulancií, digoxínu, blokátorov kalciových kanálov, diuretik alebo kyslíka. Nesmeli sa používať prostacyklín, analógy prostacyklínu a antagonisty endotelínového receptora ako prídavná liečba, a ani doplnková liečba arginínom. Pacienti, u ktorých predtým zlyhala liečba bosentánom, boli zo skúšania vyradení.

Z hľadiska účinnosti bola primárnym hodnoteným parametrom zmena voči východiskovej hodnote vo vzdialenosti dosiahnutej pri 6-minútovom teste chôdze (6MWD) v 12. týždni liečby. Vo všetkých troch skupinách so sildenafilom bolo v porovnaní so skupinami s placebom zaznamenané štatisticky významné predĺženie 6MWD. Pre jednotlivé dávky sildenafilu 20 mg, 40 mg a 80 mg TID predstavovalo zlepšenie 6MWD po korekcii na placebo 45 metrov ($p < 0,0001$), 46 metrov ($p < 0,0001$) a 50 metrov ($p < 0,0001$). Medzi jednotlivými dávkami sildenafilu nebol v účinku štatisticky významný rozdiel. U pacientov s východiskovým 6MWD < 325 m bola pozorovaná lepšia účinnosť pri vyšších dávkach (zlepšenie po korekcii na placebo 58 metrov, 65 metrov a 87 metrov pre dávky 20 mg, 40 mg a 80 mg TID v uvedenom poradí).

Pri analýze podľa funkčného stupňa WHO sa pozorovalo v skupine s dávkou 20 mg štatisticky významné predĺženie 6MWD. Pre stupeň II a III predstavovalo zlepšenie po korekcii na placebo 49 metrov ($p = 0,0007$) a 45 metrov ($p = 0,0031$).

Zlepšenie 6MWD bolo zjavné po 4 týždňoch liečby a tento účinok pretrvával aj v 8. a 12. týždni. Výsledky boli všeobecne zhodné v podskupinách rozdelených podľa etiológie (primárnej PAH a PAH spojenej s ochorením spojivového tkaniva), funkčného stupňa podľa WHO, pohlavia, rasy, lokálnych údajov, stredného tlaku v pľúcnici (mPAP) a indexovanej pľúcnej vaskulárnej rezistencie (PVRI).

Pacienti pri všetkých dávkovaniach sildenafilu dosiahli v porovnaní s placebom štatisticky významné zníženie stredného tlaku v pľúcnici (mPAP) a pľúcnej vaskulárnej rezistencie (PVR). Účinky liečby korigovanej na placebo s mPAP predstavovali -2,7 mmHg ($p = 0,04$), -3,0 mmHg ($p = 0,01$) a -5,1 mmHg ($p < 0,0001$) pre sildenafil v dávke 20 mg, 40 mg a 80 mg TID v uvedenom poradí. Účinky liečby korigovanej na placebo s PVR predstavovali -178 dyn.sec/cm⁵ ($p = 0,0051$), -195 dyn.sec/cm⁵ ($p = 0,0017$) a -320 dyn.sec/cm⁵ ($p < 0,0001$) pre sildenafil v dávke 20 mg, 40 mg a 80 mg

TID v uvedenom poradí. Percentuálne zníženie PVR (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) v 12. týždni pre sildenafil 20 mg, 40 mg a 80 mg TID bolo proporcionálne výraznejšie ako zníženie systémovej vaskulárnej rezistencie (SVR) (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Účinok sildenafilu na mortalitu nie je známy.

U väčšieho percenta pacientov sa preukázalo zlepšenie aspoň o jednu funkčnú triedu WHO v 12. týždni pri každej z dávok sildenafilu (t.j. 28 %, 36 % a 42 % osôb, ktoré užívali dávky 20 mg, 40 mg a 80 mg TID sildenafilu, v uvedenom poradí) v porovnaní s placebom (7 %). Zodpovedajúce pomery šancí boli 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) a 5,75 ($p < 0,0001$).

Dlhodobé údaje o prežívaní populácie bez inej liečby

Pacienti zaradení do pivotného skúšania boli vhodní na zaradenie do dlhodobého otvoreného pokračovacieho skúšania. Po 3 rokoch užívalo 87 % pacientov dávku 80 mg TID. V pivotnom skúšaní bolo liečených sildenafilom celkovo 207 pacientov a ich dlhodobé prežívanie bolo hodnotené minimálne počas 3 rokov. V tejto populácii boli 1-ročné, 2-ročné a 3-ročné odhady prežívania pomocou Kaplanových-Meierových kriviek 96 %, 91 % a 82 %. Prežívanie pacientov s funkčným stupňom II podľa WHO pri vstupe do skúšania bolo po 1, 2 a 3 rokoch 99 %, 91 % a 84 % a u pacientov s funkčným stupňom III podľa WHO pri úvode do skúšania bolo 94 %, 90 % a 81 %.

Účinnosť u dospelých pacientov s PAH (pri použití v kombinácii s epoprostenolom)

Bola vykonaná randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované skúšanie s 267 pacientmi s PAH, ktorí boli stabilizovaní intravenózne podávaným epoprostenolom. Pacientov s PAH tvorili pacienti s primárnou pľúcnou arteriálnou hypertenziou (212/267, 79 %) a PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva (55/267, 21 %). Väčšina pacientov mala funkčný stupeň II podľa WHO (68/267, 26 %) alebo III (175/267, 66 %); menej pacientov malo stupeň I (3/267, 1 %) alebo IV (16/267, 6 %) ako východiskovú hodnotu; u niekoľkých pacientov funkčný stupeň podľa WHO nebol známy. Pacienti boli randomizovaní do skupiny s placebom alebo sildenafilom (s vopred stanoveným

zvyšovaním dávky začínajúcim z 20 mg na 40 mg, a potom na 80 mg trikrát denne podľa znášanlivosti) pri použití v kombinácii s intravenózne podávaným epoprostenolom.

Z hľadiska účinnosti bola primárnym hodnoteným parametrom zmena voči východiskovej hodnote vo vzdialenosti dosiahnutej pri 6-minútovom teste chôdze v 16. týždni liečby. U sildenafilu bolo v porovnaní s placebom zaznamenané štatisticky významné predĺženie vzdialenosti pri 6-minútovom teste chôdze (95 % IS: 10,8, 41,2) ($p = 0,0009$). U pacientov s východiskovou hodnotou testu chôdze ≥ 325 metrov bol účinok liečby 38,4 metra v prospech sildenafilu; u pacientov s východiskovou hodnotou testu chôdze < 325 metrov bol účinok liečby 2,3 metra v prospech placeba. U pacientov s primárnou PAH bol účinok liečby 31,1 metra v porovnaní so 7,7 metra u pacientov s PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva. Rozdiel vo výsledkoch medzi týmito randomizovanými podskupinami mohol vzniknúť náhodou vzhľadom na ich obmedzenú veľkosť reprezentovanej vzorky.

Pacienti liečení sildenafilom dosiahli v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo štatisticky významné zníženie stredného tlaku v pľúcnici (mPAP). Priemerný účinok liečby po korekcii na placebo predstavoval - 3,9 mmHg v prospech sildenafilu (95 % IS: - 5,7, - 2,1) ($p = 0,00003$). Sekundárnym hodnoteným parametrom bol čas do klinického zhoršenia stavu definovaný ako čas od randomizácie do vzniku prvej príhody klinického zhoršenia (smrť, transplantácia pľúc, začatie liečby bosentánom alebo klinické zhoršenie vyžadujúce úpravu liečby epoprostenolom). Liečba sildenafilom signifikantne oddialila čas do klinického zhoršenia PAH v porovnaní s placebom ($p = 0,0074$). Klinické zhoršenie nastalo u 23 pacientov v placebovej skupine (17,6 %) v porovnaní s 8 pacientmi v skupine užívajúcej sildenafil (6,0 %).

Dlhodobé údaje o prežívaní v základnej epoprostenolovej štúdii

Pacienti zaradení do skúšania s prídavnou liečbu epoprostenolom boli vhodní na zaradenie do dlhodobého otvoreného pokračovacieho skúšania. Po 3 rokoch užívalo 68 % pacientov dávku 80 mg TID. V úvodnom skúšaní bolo liečených sildenafilom celkovo 134 pacientov a ich dlhodobé prežívanie bolo hodnotené minimálne počas 3 rokov. V tejto populácii boli 1-ročné, 2-ročné a 3-ročné odhady prežívania pomocou Kaplanových-Meierových kriviek 92 %, 81 % a 74 %.

Bezpečnosť a účinnosť u dospelých pacientov s PAH (pri použití v kombinácii s bosentánom)

Bola vykonaná randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované skúšanie so 103 klinicky stabilizovanými pacientmi s PAH (funkčný stupeň II a III podľa WHO), ktorí boli liečení bosentánom minimálne počas troch mesiacov. Pacienti s PAH zahŕňali pacientov s primárnou PAH a PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva. Pacienti boli randomizovaní do skupín s placebom alebo sildenafilom (20 mg trikrát denne), v kombinácii s bosentánom (62,5 – 125 mg dvakrát denne). Z hľadiska účinnosti bola primárnym hodnoteným parametrom zmena voči východiskovej hodnote vzdialenosti dosiahnutej pri 6-minútovom teste chôdze (6MWD) v 12. týždni liečby. Výsledky ukazujú, že neexistuje významný rozdiel medzi priemernou zmenou voči východiskovej hodnote testu 6MWD pozorovanou pri podávaní sildenafilu (20 mg trikrát denne) 13,62 m (95 % CI: - 3,89 až 31,12) a placeba 14,08 m (95 % IS: - 1,78 až 29,95).

Rozdiely vo vzdialenosti dosiahnutej pri 6-minútovom teste chôdze boli pozorované medzi pacientmi s primárnou PAH a PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva. U pacientov s primárnou PAH (67 pacientov) boli priemerné zmeny voči východiskovej hodnote 26,39 m (95 % IS: 10,70 až 42,08) v skupine so sildenafilom a 11,84 m (95 % IS: - 8,83 až 32,52) v skupine s placebom. U pacientov s PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva (36 pacientov) boli však priemerné zmeny voči východiskovej hodnote 18,32 m (95 % IS: - 65,66 až 29,02) v skupine so sildenafilom a 17,50 m (95 % IS: - 9,41 až 44,41) v skupine s placebom.

Z celkového hľadiska boli nežiaduce udalosti vo všeobecnosti podobné v oboch liečebných skupinách (sildenafil v kombinácii s bosentánom v porovnaní so samotným bosentánom) a v súlade so známym bezpečnostným profilom sildenafilu pri použití v monoterapii (pozri časti 4.4 a 4.5).

Vplyv na mortalitu u dospelých s PAH

Klinické skúšanie skúmajúce vplyv rôznych úrovní dávok sildenafilu na mortalitu u dospelých s PAH sa uskutočnilo po pozorovaní zvýšeného rizika mortality u pediatrických pacientov užívajúcich

vysokú dávku sildenafilu TID, na základe ich telesnej hmotnosti, v porovnaní s tými, ktorí užívali nižšiu dávku, v dlhodobom pokračovaní pediatrického klinického skúšania (pozri nižšie Pediatrická populácia – Pľúcna artériová hypertenzia – Údaje z dlhodobého pokračovacieho klinického skúšania).

Toto klinické skúšanie bolo randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie s paralelnými skupinami u 385 dospelých s PAH. Pacienti boli náhodne zaradení, v pomere 1 : 1 : 1, do jednej z troch dávkovacích skupín (5 mg TID (4-násobne nižšia ako odporúčaná dávka), 20 mg TID (odporúčaná dávka) a 80 mg TID (4-násobok odporúčanej dávky)). Celkovo sa väčšina účastníkov predtým neliečila na PAH (83,4 %). U väčšiny účastníkov bola etiológia PAH idiopatická (71,7 %). Najčastejšia bola funkčná trieda III podľa WHO (57,7 % účastníkov). Všetky tri liečené skupiny boli dobre vyvážené vo vzťahu k východiskovým demografickým údajom anamnéza liečby PAH, etiológia PAH, ako aj funkčná trieda WHO.

Miery mortality boli 26,4 % (n = 34) pre dávku 5 mg TID, 19,5 % (n = 25) pre dávku 20 mg TID a 14,8 % (n = 19) s dávkou 80 mg TID.

Pediatrická populácia

Pľúcna artériová hypertenzia

V randomizovanom, dvojito zaslepenom, multicentrickom, placebom kontrolovanom skúšaní porovnávajúcom paralelné skupiny s rôznym rozsahom dávok bolo celkovo liečených celkovo 234 pacientov vo veku od 1 do 17 rokov. Pacienti (38 % mužov a 62 % žien) mali telesnú hmotnosť ≥ 8 kg a primárnu pľúcnu hypertenziu (PPH) [33 %] alebo sekundárnu pľúcnu arteriálnu hypertenziu (PAH) k vrodenej srdcovej chybe [systémovo-pľúcny skrat 37 %, chirurgická korekcia 30 %]. V tomto skúšaní 63 z 234 (27 %) pacientov malo < 7 rokov (z nich nízku dávku sildenafilu užívali = 2; strednú dávku = 17; vysokú dávku = 28; placebo = 16 pacienti) a 171 z 234 (73 %) pacientov malo 7 rokov a viac (z nich nízku dávku sildenafilu užívali = 40; strednú dávku = 38; a vysokú dávku = 49, placebo = 44 pacienti). Najviac pacientov malo na začiatku liečby funkčný stupeň I podľa WHO (75/234, 32 %) alebo II (120/234, 51 %); menej pacientov malo funkčný stupeň III (35/234, 15 %) alebo IV (1/234, 0,4 %); a niekoľko pacientov (3/234, 1,3 %) malo funkčný stupeň podľa WHO neznámy.

Pacienti boli bez špecifickej PAH liečby a užívanie prostacyklínu, analógov prostacyklínu a antagonistov endotelínového receptora a ani doplnková liečba arginínom, nitráty, alfablokátory a silné CYP450 3A4 inhibítory neboli povolené.

Primárnym cieľom skúšania bolo posúdiť účinnosť 16-týždňovej chronickej liečby perorálnym sildenafilom u detí a dospievajúcich zameranej na zlepšenie tolerancie fyzickej záťaže meranej spiroergometrickým testom (Cardiopulmonary Exercise Test, CPET) u pacientov, ktorí boli v rámci ich vývoja schopný test vykonať (n = 115). Sekundárne ciele zahŕňali hemodynamické monitorovanie, hodnotenie symptómov, funkčný stupeň podľa WHO, zmenu základnej liečby a meranie kvality života.

Pacienti boli zaradení do jednej z troch skupín liečených sildenafilom v dávkovacej schéme s nízkou (10 mg), strednou (10 – 40 mg) alebo vysokou dávkou (20 – 80 mg) sildenafilu podávanou trikrát denne alebo s placebom. Aktuálne dávky podávané v danej skupine boli závislé od telesnej hmotnosti (pozri časť 4.8). Podiel pacientov užívajúcich na začiatku skúšania podporné lieky (antikoagulanciá, digoxín, blokátory kalciového kanála, diuretiká a/alebo kyslík) bol podobný v kombinovanej skupine pacientov liečených sildenafilom (47,7 %) a v skupine pacientov liečených placebom (41,7%).

Primárnym cieľom v skupinách s kombinovanou dávkou bola percentuálna zmena spotreby kyslíka na vrchole záťaže (VO_2) od začiatku liečby po 16. týždeň korigovaná voči placebo, hodnotená spiroergometrickým (CPET) testom (tabuľka 2). Celkovo 106 z 234 pacientov (45 %) bolo hodnotiteľných CPET testom, tento počet zahŕňal deti vo veku ≥ 7 rokov a deti vývojovo schopné vykonať test. Deti vo veku < 7 rokov (užívajúce kombinovanú dávku sildenafilu = 47; placebo = 16) boli hodnotiteľné len pre sekundárne ciele. Priemerné hodnoty spotreby kyslíka na vrchole záťaže (VO_2) na začiatku skúšania boli porovnateľné vo všetkých skupinách pacientov liečených sildenafilom

(17,37 až 18,03 ml/kg/min) a mierne zvýšené v skupine pacientov liečených placebom (20,02 ml/kg/min). Výsledky hlavnej analýzy (skupiny s kombinovanou dávkou versus placebo) neboli štatisticky signifikantné ($p = 0,056$) (pozri tabuľku 2). Odhadovaný rozdiel medzi strednou dávkou sildenafilu a placebom bol 11,33 % (95 % IS: 1,72 až 20,94) (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2: % zmena VO_2 oproti vstupnému vyšetreniu, korigovaná voči placebu

Liečebná skupina	Odhadovaný rozdiel	95 % interval spoľahlivosti
Nízka dávka (n = 24)	3,81	-6,11; 13,73
Stredná dávka (n = 26)	11,33	1,72; 20,94
Vysoká dávka (n = 27)	7,98	-1,64; 17,60
Skupiny s kombinovanou dávkou (n = 77)	7,71	-0,19; 15,60

($p = 0,056$)

n = 29 pre skupinu s placebom

Odhady založené na ANCOVA s úpravami pre kovarianty vrcholovej VO_2 na začiatku štúdie, etiologie a telesnej hmotnosti

Zlepšenie závislé od dávky bolo pozorované u indexovanej pľúcnej vaskulárnej rezistencie (Pulmonary vascular resistance index, PVRI) a stredného tlaku v pľúcnici (Mean pulmonary arterial pressure, mPAP). V oboch skupinách pacientov so strednou a vysokou dávkou sildenafilu sa pozorovalo zníženie PVRI v porovnaní s placebom o 18 % (95 % IS: 2 % až 32 %) a o 27 % (95 % IS: 14 % až 39 %), zatiaľ čo v skupine pacientov s nízkou dávkou nebol pozorovaný signifikantný rozdiel oproti placebu (rozdiel 2 %). V skupinách pacientov s vysokou a strednou dávkou boli zobrazené zmeny mPAP od začiatku sledovania v porovnaní s placebom o -3,5 mmHg (95 % IS: -8,9, 1,9) a o -7,3 mmHg (95 % IS: -12,4, -2,1), zatiaľ čo v skupine pacientov s nízkou dávkou sa pozorovala malá zmena oproti placebu (zmena o 1,6 mmHg). Zlepšenie sa pozorovalo pri srdcovom indexe vo všetkých troch skupinách so sildenafilom v porovnaní s placebom, a to o 10 %, 4 % a 15 % v skupine s nízkou, strednou a vysokou dávkou.

Signifikantné zlepšenie funkčného stupňa sa preukázalo len u pacientov v skupine s vysokou dávkou v porovnaní s placebom. Pomery šancí v skupinách pacientov liečených sildenafilom v nízkej, strednej a vysokej dávke v porovnaní s placebom boli 0,6 (95 % IS: 0,18, 2,01), 2,25 (95 % IS: 0,75, 6,69) a 4,52 (95 % IS: 1,56, 13,10).

Údaje z dlhodobého pokračovacieho skúšania

Z 234 pediatrických pacientov liečených v krátkodobom, placebom kontrolovanom skúšaní, vstúpilo 220 pacientov do dlhodobého pokračovacieho skúšania. Pacienti, ktorým bolo v krátkodobom skúšaní podávané placebo, boli náhodne zaradení do liečby sildenafilom. Pacienti s hmotnosťou ≤ 20 kg boli zaradení do skupín so strednou alebo vysokou dávkou (1:1) a pacienti s hmotnosťou > 20 kg boli zaradení do skupín s nízkou, strednou alebo vysokou dávkou (1:1:1). Z celkového počtu 229 pacientov, ktorí dostávali sildenafil, bolo v skupinách s nízkou, strednou a vysokou dávkou 55, 74 a 100 pacientov. Počas krátkodobého a dlhodobého skúšania sa celkové trvanie liečby od začiatku dvojitého zaslepenia u jednotlivých pacientov pohybovalo v rozmedzí 3 až 3 129 dní. V liečebnej skupine so sildenafilom bolo stredné trvanie liečby 1 696 dní (s výnimkou 5 pacientov, ktorí v dvojito zaslepenom skúšaní dostávali placebo a neboli liečení v dlhodobom pokračovacom skúšaní).

Odhady prežívania po 3 rokoch pomocou Kaplanových-Meierových kriviek u pacientov s hmotnosťou > 20 kg na začiatku sledovania boli 94 %, 93 % a 85 % v skupinách s nízkou, strednou a vysokou dávkou; u pacientov s hmotnosťou ≤ 20 kg na začiatku sledovania boli odhady prežívania v skupinách so strednou a vysokou dávkou 94 % a 93 % (pozri časti 4.4 a 4.8).

Počas skúšania bolo hlásených celkovo 42 úmrtí, či už v období počas liečby alebo hlásených v rámci ďalšieho sledovania prežívania. K 37 úmrtiam došlo pred rozhodnutím Výboru pre monitorovanie údajov postupne redukovať dávkovanie u pacientov na nižšie dávky na základe pozorovanej nerovnováhy úmrtnosti pri zvýšených dávkach sildenafilu. Z týchto 37 úmrtí bol počet úmrtí (%) v skupinách s nízkou, strednou a vysokou dávkou 5/55 (9,1 %), 10/74 (13,5 %) a 22/100 (22 %).

Následne bolo hlásených ďalších 5 úmrtí. Príčiny úmrtí boli v súvislosti s PAH. U pediatrických pacientov s PAH sa nesmú používať vyššie než odporúčané dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Spotreba kyslíka na vrchole záťaže (VO_2) bola hodnotená 1 rok po začatí placebom kontrolovaného skúšania. Z pacientov liečených sildenafilom, ktorí boli v rámci svojho stupňa vývoja schopní vykonať spiroergometrické vyšetrenie CPET, 59/114 pacientov (52 %) nepreukázalo žiadne zhoršenie vrcholovej VO_2 oproti začiatku liečby sildenafilom. Podobne 191 z 229 pacientov (83 %), ktorí užívali sildenafil, si podľa posúdenia po 1 roku buď uchovalo, alebo zlepšilo svoj funkčný stupeň podľa WHO.

Pretrvávajúca pľúcna hypertenzia novorodencov

Randomizovaná, dvojito zaslepená, dvojramenná, placebom kontrolovaná štúdia v paralelných skupinách sa uskutočnila u 59 novorodencov s pretrvávajúcou pľúcnou hypertenziou novorodencov (PPHN) alebo s hypoxickým respiračným zlyhaním (hypoxic respiratory failure, HRF) a s rizikom PPHN s indexom oxygenácie (OI) >15 a <60 . Primárnym cieľom bolo vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť sildenafilu i.v., keď sa používa spolu s inhaláciou oxidu dusnatého (iNO) v porovnaní s iNO samotným.

Primárnymi združenými koncovými ukazovateľmi boli miera zlyhania liečby, definovaná ako potreba doplnujúcej liečby zameranej na PPHN, potreba mimotelovej membránovej oxygenácie (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) alebo úmrtie počas štúdie; a čas do liečby iNO po i.v. podaní skúšaného lieku u pacientov, u ktorých liečba nezlyhala. Rozdiel v miere zlyhania liečby medzi dvoma liečenými skupinami nebol štatisticky signifikantný (27,6% v skupine iNO + i.v. sildenafil a 20,0% v skupine iNO + placebo). U pacientov, u ktorých nezlyhala liečba, bol priemerný čas do podania iNO liečby po i.v. podaní skúšaného lieku rovnaký v oboch liečených skupinách, približne 4,1 dňa.

V skupine liečenej iNO + i.v. sildenafil sa zaznamenali nežiaduce udalosti v dôsledku liečby u 22 (75,9 %) účastníkov a závažné nežiaduce udalosti u 7 (24,1%) účastníkov; v skupine liečenej iNO + placebo sa zaznamenali nežiaduce udalosti v dôsledku liečby u 19 (63,3%) účastníkov a závažné nežiaduce udalosti u 2 (6,7%) účastníkov. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi udalosťami v dôsledku liečby v skupine liečenej iNO + i.v. sildenafil boli hypotenzia (8 [27,6%] účastníkov), hypokaliémia (7 [24,1%] účastníkov), anémia a syndróm z vysadenia lieku (každý u 4 [13,8%] účastníkov) a bradykardia (3 [10,3%] účastníci); v skupine liečenej iNO + placebo sa zaznamenali pneumotorax (4 [13,3%] účastníci), anémia, edém, hyperbilirubinémia, zvýšený C-reaktívny proteín a hypotenzia (každý u 3 [10,0%] účastníkov) (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Sildenafil sa rýchlo vstrebáva. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú do 30 – 120 minút (v priemere 60 minút) po perorálnom užití lieku nalačno. Priemerná absolútna perorálna biologická dostupnosť je 41 % (v rozmedzí 25 – 63 %). Pri perorálnom podávaní sildenafilu trikrát denne sa zvyšuje hodnota AUC a C_{max} úmerne dávke v rozmedzí 20 – 40 mg. Pri perorálnom podávaní 80 mg sildenafilu trikrát denne sa pozorovalo väčšie ako dávkovo úmerné zvýšenie jeho plazmatických koncentrácií. Biologická dostupnosť sildenafilu po perorálnom podaní 80 mg trikrát denne bola u pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou v priemere o 43 % (90 % IS: 27 % - 60 %) vyššia v porovnaní s nižšími dávkami.

Ak sa sildenafil užíva súčasne s jedlom, rýchlosť absorpcie sa zníži, pričom priemerné oneskorenie t_{max} je 60 minút a priemerné zníženie C_{max} je 29 %, avšak rozsah absorpcie nie je významne ovplyvnený (AUC je znížená o 11 %).

Distribúcia

Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}) sildenafilu je 105 l, čo naznačuje distribúciu

do tkanív. Pri perorálnom podávaní 20 mg sildenafilu trikrát denne sú jeho priemerné maximálne celkové plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave približne 113 ng/ml. Sildenafil a jeho hlavný cirkulujúci N-demetylm metabolit sa viaže v 96 % na plazmatické bielkoviny. Väzba na bielkoviny nie je závislá od celkových koncentrácií lieku.

Biotransformácia

Sildenafil je metabolizovaný predovšetkým hepatálnymi mikrozomálnymi izoenzýmami CYP3A4 (hlavná metabolická cesta) a CYP2C9 (vedľajšia metabolická cesta). Hlavný cirkulujúci metabolit sildenafilu je výsledkom N-demetylácie sildenafilu. Tento metabolit má profil selektivity pre fosfodiesterázu podobný sildenafilu a účinnosť *in vitro* na PDE5 približne 50 % v porovnaní s materským liečivom. N-demetylm metabolit je ďalej metabolizovaný a terminálny polčas je približne 4 h. U pacientov s plúcnou arteriálnou hypertenziou plazmatické koncentrácie N-demetylm metabolitu predstavujú približne 72 % koncentrácie sildenafilu pri podávaní 20 mg trikrát denne (čo sa premieta do 36 % podielu na farmakologickom účinku sildenafilu). Následné ovplyvnenie účinnosti nie je známe.

Eliminácia

Celkový telový klírens sildenafilu je 41 l/h a terminálny fázový polčas 3 – 5 h. Tak po perorálnom, ako aj po intravenóznom podaní sa sildenafil vylučuje vo forme metabolitov predovšetkým do stolice (približne 80 % podanej perorálnej dávky) a v menšej miere do moču (približne 13 % podanej perorálnej dávky).

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Starší pacienti

U zdravých starších dobrovoľníkov (65-ročných a starších) bol znížený klírens sildenafilu, čo viedlo k zvýšeniu plazmatických koncentrácií sildenafilu a aktívneho N-demetylm metabolitu o približne 90 % v porovnaní s hodnotami u mladších zdravých dobrovoľníkov (18 – 45-ročných). Vzhľadom na rozdiely vo väzbe na plazmatické bielkoviny, ktoré sú podmienené vekom, bolo zodpovedajúce zvýšenie plazmatických koncentrácií voľného sildenafilu približne 40 %.

Renálna insuficiencia

U dobrovoľníkov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu = 30 – 80 ml/min) nebola zmenená farmakokinetika sildenafilu po podaní jednorazovej perorálnej dávky 50 mg. U dobrovoľníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) bol klírens sildenafilu znížený a v porovnaní s dobrovoľníkmi rovnakého veku, ale bez poruchy funkcie obličiek, sa AUC zvýšila o 100 % a C_{max} o 88 %. Okrem toho hodnoty AUC a C_{max} N-demetylm metabolitu sa signifikantne zvýšili o 200 % a o 79 % u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek.

Hepatálna insuficiencia

U dobrovoľníkov s miernou a stredne závažnou cirhózou pečene (stupeň A a B podľa Childovho-Pughovho skóre) sa klírens sildenafilu znížil a v porovnaní s dobrovoľníkmi rovnakého veku, ale bez poruchy funkcie pečene, sa AUC zvýšila o 85 % a C_{max} o 47 %. Navyše hodnoty AUC a C_{max} pre N-demetylm metabolit boli signifikantne vyššie o 154 %, resp. o 87 % u pacientov s cirhózou pečene v porovnaní s osobami s normálnymi pečevnými funkciami. Farmakokinetika sildenafilu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nebola študovaná.

Populačná farmakokinetika

U pacientov s plúcnou arteriálnou hypertenziou boli priemerné rovnovážne koncentrácie pri sledovaných dávkach 20 – 80 mg trikrát denne o 20 – 50 % vyššie než v porovnávannej skupine zdravých dobrovoľníkov. C_{max} dosiahla dvojnásobnú hodnotu oproti zdravým dobrovoľníkom. Oba výsledky napovedajú, že pacienti s plúcnou arteriálnou hypertenziou majú oproti zdravým dobrovoľníkom nižší klírens a/alebo vyššiu biologickú dostupnosť sildenafilu *per os*.

Pediatrická populácia

Z analýzy farmakokinetického profilu sildenafilu u pacientov zaradených do pediatrických klinických

skúšaní sa telesná hmotnosť ukázala ako dobrý prediktor expozície lieku u detí. Odhadované hodnoty polčasu koncentrácie sildenafilu v plazme sa pohybovali v rozmedzí 4,2 až 4,4 hodiny u pacientov s hmotnosťou v rozmedzí od 10 do 70 kg a neukázali žiadne rozdiely, ktoré by sa javili ako klinicky relevantné. Odhadovaná $C_{\max}$ po perorálnom podaní jednorazovej dávky sildenafilu 20 mg pre pacientov s hmotnosťou 70, 20 a 10 kg bola 49, 104 a 165 ng/ml. Odhadovaná $C_{\max}$ po perorálnom podaní jednorazovej dávky sildenafilu 10 mg pre pacientov s hmotnosťou 70, 20 a 10 kg bola 24, 53 a 85 ng/ml. Odhadovaný $t_{\max}$ bol približne 1 hodina a bol takmer nezávislý od telesnej hmotnosti.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Na mláďatách potkanov, ktoré boli pre- a postnatálne liečené sildenafilom v dávke 60 mg/kg, sa pozoroval menší počet mláďat vo vrhu, nižšia hmotnosť mláďat v 1. deň a znížené prežívanie do 4. dňa pri expozíciách, ktoré boli približne 50-násobkom očakávanej expozície u človeka pri dávke 20 mg trikrát denne. Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, než je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Na zvieratách neboli pri klinicky relevantných expozíciách pozorované žiadne nežiaduce reakcie s možným významom pre klinické použitie, ktoré by neboli tiež pozorované v klinických skúškaniach.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Celulóza, mikrokryštalická
Hydrogenfosforečnan vápenatý, bezvodý
Kroskarmelóza, sodná soľ
Kopovidón
Stearát horečnatý

Filmotvorná vrstva

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 4000

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Aclar/Al blistre

Veľkosti balenia: 30, 90, 100, 150, 300 a multibalenie 300 (2 balenia po 150 a 3 balenia po 100) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ľubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

83/0447/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. októbra 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. mája 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2024