

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Fiumin[®], 20 mg, film tablete

INN: sildenafil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 20 mg sildenafilu u obliku sildenafil-citrata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bele, okrugle, bikonveksne film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

Terapija odraslih pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom koja je prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) klasifikovana kao funkcionalna klasa II i III, za poboljšanje fizičke sposobnosti. Dokazana je efikasnost kod primarne plućne hipertenzije i plućne hipertenzije koja je povezana sa oboljenjem vezivnog tkiva.

Pedijatrijska populacija

Terapija pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 1 do 17 godina sa plućnom arterijskom hipertenzijom. Dokazana je efikasnost u smislu poboljšanja fizičke sposobnosti ili plućne hemodinamike kod primarne plućne hipertenzije i plućne hipertenzije koja je povezana sa urođenim srčanim oboljenjem (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje treba da započne i kontroliše samo lekar koji ima iskustvo u lečenju plućne arterijske hipertenzije. U slučaju pogoršanja kliničkog stanja uprkos lečenju lekom Fiumin, potrebno je razmotriti primenu alternativne terapije.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza je 20 mg tri puta dnevno. Ukoliko pacijent zaboravi da uzme lek Fiumin, savetovati ga da uzme dozu što je pre moguće i da nastavi dalje sa uzimanjem uobičajene doze. Pacijent ne sme da uzima duplu dozu da bi nadoknadio propuštenu dozu.

Pedijatrijska populacija (uzrasta od 1 do 17 godina)

Preporučena doza za pedijatrijske pacijente uzrasta od 1 do 17 godina sa telesnom masom ≤ 20 kg, je 10 mg tri puta dnevno; a za pacijente sa telesnom masom > 20 kg preporučena doza je 20 mg tri puta dnevno. Kod pedijatrijskih pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom ne smeju se primenjivati veće

doze od preporučenih (videti odeljke 4.4 i 5.1). Tablete od 20 mg ne treba koristiti u slučaju potrebe za primenom doze od 10 mg tri puta dnevno kod mlađih pacijenata. Za primenu kod pacijenata sa telesnom masom ≤ 20 kg i drugih mlađih pacijenata koji ne mogu da progutaju tablete, treba koristiti druge farmaceutske oblike koji su dostupni na teritoriji Republike Srbije.

Pacijenti koji uzimaju druge lekove

U principu, svako prilagođavanje doze treba primenjivati samo posle pažljive procene koristi i rizika. Kod primene sildenafili i CYP3A4 inhibitora kao što su eritromicin ili sakvinavir, treba uzeti u obzir smanjenje doze na 20 mg dva puta dnevno. U slučaju istovremene primene sa potentnijim CYP3A4 inhibitorima kao što su klaritromicin, telitromicin i nefazodon preporučuje se smanjenje doze na 20 mg jednom dnevno. Za upotrebu sildenafili sa najsnažnijim CYP3A4 inhibitorima, videti odeljak 4.3. Prilagođavanje doze sildenafili može biti potrebno kada se istovremeno primenjuje sa CYP3A4 induktorima (videti odeljak 4.5).

Posebne populacije

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Kod starijih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze. Klinička efikasnost koja se meri kao pređena udaljenost nakon 6 minuta hoda može biti manja kod starijih pacijenata.

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagođavanje početne doze nije potrebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, uključujući i teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min). Smanjenje doze na 20 mg dva puta dnevno treba razmotriti nakon pažljive procene koristi i rizika samo ako se terapija dobro ne podnosi.

Oštećenje funkcije jetre

Prilagođavanje početne doze nije potrebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa A i B). Smanjenje doze na 20 mg dva puta dnevno trebalo bi razmotriti nakon pažljive procene koristi i rizika samo ako se terapija dobro ne podnosi.

Lek Fiumin je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C), (videti odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija (deca mlađa od 1 godine i novorođenčad)

Van odobrenih indikacija, sildenafil ne bi trebalo koristiti u lečenju perzistentne plućne hipertenzije novorođenčeta jer rizici terapije prevazilaze benefite. Nije utvrđena bezbednost i efikasnost primene leka Fiumin kod dece mlađe od 1 godine. Nema raspoloživih podataka.

Prekid lečenja

Ograničeni podaci ukazuju da nagli prekid primene leka Fiumin nije povezan sa povratnim pogoršanjem plućne arterijske hipertenzije. Međutim, da bi se izbeglo moguće iznenadno kliničko pogoršanje pri obustavljanju terapije, trebalo bi razmotriti postepeno smanjenje doze. Tokom perioda prekida primene leka preporučuje se pojačan nadzor.

Način primene

Lek Fiumin je samo za oralnu primenu. Tablete bi trebalo uzimati u razmacima od približno 6 do 8 sati, sa ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Istovremena primena sa donorima azot oksida (npr. amil-nitrit) ili nitratima u bilo kom obliku, zbog hipotenzivnog dejstva nitrata (videti odeljak 5.1).

Istovremena primena PDE5 inhibitora, uključujući sildenafil, sa stimulatorima guanilat ciklaze, kao što je riociguat, je kontraindikovana jer može potencijalno dovesti do simptomatske hipotenzije (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena sa najsnažnijim CYP3A4 inhibitorima (npr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) (videti odeljak 4.5).

Primena leka je kontraindikovana kod pacijenata sa gubitkom vida na jednom oku usled nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije (engl. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*–NAION), bez obzira da li je ova epizoda udružena sa prethodnom primenom inhibitora fosfodiesteraze 5 (PDE5) ili ne (videti odeljak 4.4).

Bezbednost primene sildenafilu nije ispitivana u sledećim podgrupama pacijenata i stoga je njegova primena kod tih pacijenata kontraindikovana:

- teško oštećenje funkcije jetre,
- skorašnji moždani udar ili infarkt miokarda,
- teška hipotenzija (arterijski krvni pritisak < 90/50 mmHg) prilikom uvođenja terapije.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Efikasnost leka Fiumin nije utvrđena kod pacijenata sa teškom plućnom arterijskom hipertenzijom (funkcionalna klasa IV). Ukoliko dođe do pogoršanja kliničke slike, trebalo bi razmotriti terapiju koja se preporučuje kod teškog stadijuma bolesti (npr. epoprostenol) (videti odeljak 4.2). Odnos koristi i rizika nije utvrđena kod pacijenata sa klasom I funkcionalne klasifikacije SZO za plućnu arterijsku hipertenziju.

Ispitivanja sa sildenafilom su sprovedena kod primarne (idiopatske) plućne arterijske hipertenzije i plućne arterijske hipertenzije (PAH) koja je povezana sa oboljenjem vezivnog tkiva ili sa urođenim srčanim oboljenjem (videti odeljak 5.1). Ne preporučuje se upotreba sildenafilu kod drugih oblika PAH.

U dugoročnom produžetku kliničke studije kod pedijatrijske populacije, zabeležen je povećan broj smrtnih slučajeva kod pacijenata kod kojih je primenjena veća doza od preporučene. Prema tome, ne treba primenjivati doze veće od preporučenih kod pedijatrijske populacije sa PAH (videti odeljke 4.2 i 5.1).

Retinitis pigmentosa

Bezbednost primene sildenafilu nije ispitivana kod pacijenata sa naslednim degenerativnim poremećajem mrežnjače kao što je *retinitis pigmentosa* (manji deo ovih pacijenata ima genetski poremećaj retinalnih fosfodiesteraza), pa se stoga upotreba ovog leka ne preporučuje kod ove grupe pacijenata.

Vazodilatatorno dejstvo

Pre propisivanja sildenafilu, lekari treba pažljivo da razmotre da li bi na pacijente sa određenim već postojećim bolestima moglo štetno uticati blago do srednje vazodilatatorno dejstvo sildenafilu, na primer kod pacijenata sa hipotenzijom, smanjenim volumenom tečnosti, teškom opstrukcijom protoka kroz levu komoru ili autonomnom disfunkcijom (videti odeljak 4.4).

Kardiovaskularni faktori rizika

U toku postmarketinškog praćenja sildenafilu kod muškaraca sa erektilnom disfunkcijom, zabeleženi su slučajevi ozbiljnih kardiovaskularnih događaja, vremenski povezanih sa primenom sildenafilu, uključujući infarkt miokarda, nestabilnu anginu pectoris, iznenadnu srčanu smrt, ventrikularnu aritmiju, cerebrovaskularno krvarenje, prolazni ishemijski napad, hipertenziju i hipotenziju. Kod većine ovih pacijenata, mada ne i kod svih, bili su i ranije prisutni kardiovaskularni faktori rizika. Mnogi opisani događaji odigrali su se tokom ili neposredno posle seksualnog odnosa, a izvestan broj je prijavljen i neposredno posle uzimanja sildenafilu i bez seksualne aktivnosti. Nije moguće utvrditi da li su ti događaji direktno povezani sa tim ili drugim faktorima.

Prijapizam

Sildenafil treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa anatomskom deformacijom penisa (kao što su angulacija, kavernoza fibroza ili *Peyronie*-va bolest), ili kod pacijenata koji imaju stanja koja predisponiraju priapizam (npr. anemija srpastih ćelija, multipli mijelom ili leukemija).

Produžene erekcije i priapizam su prijavljeni primenom sildenafili tokom postmarketinškog praćenja. U slučaju erekcije koja traje duže od 4 sata, pacijent treba odmah da se obrati lekaru. Ukoliko se priapizam odmah ne leči, može doći do oštećenja tkiva penisa i trajne impotencije (videti odeljak 4.8).

Vazo-okluzivne krize kod pacijenata sa anemijom srpastih ćelija

Sildenafil ne treba primenjivati kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom koja je posledica anemije srpastih ćelija. U kliničkoj studiji su kod pacijenata koji su uzimali lek sildenafil češće prijavljivani događaji vazo-okluzivnih kriza koji su povezani sa hospitalizacijom nego kod onih pacijenata koji su bili u placebo grupi, što je dovodilo do ranijeg završetka kliničke studije.

Poremećaji vida

Slučajevi oštećenja vida su prijavljeni spontano kod primene sildenafili i drugih PDE5 inhibitora. Slučajevi retkog stanja, nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije, prijavljeni su spontano kao i tokom opservacionih studija, a u vezi sa primenom sildenafili i drugih PDE5 inhibitora (videti odeljak 4.8). U slučaju pojave iznenadnog oštećenja vida, terapiju treba odmah prekinuti i razmotriti primenu alternativne terapije (videti odeljak 4.3).

Alfa-blokatori

Savetuje se oprez tokom primene sildenafili kod pacijenata koji se leče alfa blokatorima, jer njihova istovremena primena može izazvati simptomatsku hipotenziju kod osetljivih osoba (videti odeljak 4.5). Da bi se mogućnost pojave posturalne hipotenzije svela na minimum, pacijenti moraju biti hemodinamski stabilni na terapiji alfa blokatorom pre započinjanja primene sildenafili. Lekari treba da savetuju pacijente kako da postupaju u slučaju nastanka simptoma posturalne hipotenzije.

Poremećaji krvarenja

Ispitivanja na humanim trombocitima ukazuju da sildenafili potencira antiagregacijski efekat natrijum–nitroprusida u uslovima *in vitro*. Ne postoje podaci o bezbednosti primene sildenafili kod pacijenata sa poremećajem krvarenja ili aktivnim peptičkim ulkusom. Stoga se sildenafili može primeniti kod tih pacijenata tek posle pažljive procene odnosa koristi i rizika.

Antagonisti vitamina K

Kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom, postoji mogućnost povećanog rizika od krvarenja kada se sildenafili primeni kod pacijenata koji već uzimaju antagoniste vitamina K, naročito kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom usled oboljenja vezivnog tkiva.

Veno-okluzivna bolest

Nema raspoloživih podataka o sildenafilu kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom koja je povezana sa plućnom veno-okluzivnom bolešću. Međutim, zabeleženi su slučajevi po život opasnog plućnog edema sa primenom vazodilatatora (uglavnom prostaciklina) koji se primenjuju kod tih pacijenata. Shodno tome, ako se pojave simptomi plućnog edema za vreme primene sildenafili kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom, trebalo bi razmotriti mogućnost postojanja veno-okluzivne bolesti.

Primena sildenafili sa bosentanom

Efikasnost sildenafili kod pacijenata koji su već na terapiji bosentanom nije definitivno dokazana (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Istovremena primena sa drugim PDE5 inhibitorima

Kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom se nije ispitivala bezbednost i efikasnost istovremene primene sildenafili sa drugim PDE5 inhibitorima, uključujući i ostale lekove koji sadrže sildenafili, pa se istovremena primena ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Pomoćne supstance

Lek Fiumin sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno–galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj drugih lekova na sildenafil

Studije in vitro

Metabolizam sildenafil se primarno odvija putem citohroma P450 (CYP), i to izoforme CYP3A4 (glavni put) i CYP2C9 (sporedni put). Prema tome, inhibitori ovih izoenzima mogu smanjiti klirens sildenafil, dok induktori ovih izoenzima mogu povećati klirens sildenafil. Za preporuke o doziranju, videti odeljke 4.2 i 4.3.

Studije in vivo

Ispitivana je istovremena primena oralnog sildenafil i intravenskog epoprostenola (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Efikasnost i bezbednost sildenafil pri istovremenoj primeni sa drugim lekovima za plućnu arterijsku hipertenziju (npr. ambrisentan, iloprost) nisu proučavane u kontrolisanim kliničkim studijama. Stoga se preporučuje oprez u slučaju istovremene primene.

Bezbednost i efikasnost sildenafil, kada se istovremeno primenjuje sa drugim PDE5 inhibitorima, nije ispitivana kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom (videti odeljak 4.4).

Analiza podataka populacione farmakokinetike, dobijenih iz kliničkih studija plućne arterijske hipertenzije, ukazuje na smanjenje klirensa sildenafil i/ili povećanje oralne biološke raspoloživosti kada se lek istovremeno primenjuje sa supstratima CYP3A4 i kombinacijom supstrata CYP3A4 i beta-blokatora. To su bili jedini faktori sa statistički značajnim uticajem na farmakokinetiku sildenafil kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom. Izloženost sildenafilu pacijenata koji su uzimali supstrate CYP3A4 bila je 43% veća, a kod pacijenata koji su uzimali supstrate CYP3A4 u kombinaciji sa beta-blokatorima 66% veća u odnosu na pacijente koji nisu primali ove grupe lekova. Izloženost sildenafilu bila je 5 puta veća kod doze od 80 mg tri puta dnevno u odnosu na izloženost kod doze od 20 mg tri puta dnevno. Ovaj raspon koncentracije obuhvata povećanje izloženosti sildenafilu koje je primećeno u posebno dizajniranim studijama interakcije leka sa inhibitorima CYP3A4 (osim sa najsnažnijim inhibitorima CYP3A4, kao što su ketokonazol, itrakonazol, ritonavir).

Induktori CYP3A4 verovatno imaju značajan uticaj na farmakokinetiku sildenafil kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom, što je potvrđeno u *in vivo* studiji ispitivanja interakcije sa induktorom CYP3A4, bosentanom.

Istovremena primena bosentana (umereni induktor CYP3A4, CYP2C9 i moguće CYP2C19) u dozi od 125 mg dva puta dnevno sa sildenafilom u dozi od 80 mg tri puta dnevno (u stanju ravnoteže) tokom 6 dana kod zdravih dobrovoljaca rezultirala je smanjenjem površine ispod krive (PIK) sildenafil za 63%. Populaciona farmakokinetička analiza podataka iz kliničkih ispitivanja sildenafil kod odraslih pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom, uključujući dvanaestonedeljnu studiju sa ciljem da se proceni efikasnost i bezbednost oralne primene sildenafil u dozi od 20 mg tri puta dnevno kao dodatak stabilnoj dozi bosentana (62,5 mg – 125 mg dva puta dnevno), ukazuje na smanjenje izloženosti sildenafilu prilikom istovremene primene sa bosentanom u sličnoj meri kao kod zdravih dobrovoljaca (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Efikasnost sildenafil trebalo bi pažljivo pratiti kod pacijenata koji istovremeno koriste snažne induktore CYP3A4 kao što su karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton, kantarion i rifampicin.

Istovremena primena inhibitora HIV proteaze ritonavira, veoma snažnog inhibitora P450 (500 mg, dva puta dnevno) i sildenafil (jedna doza od 100 mg), u stanju ravnoteže, povisila je maksimalnu koncentraciju

sildenafilu ($C_{\max}$) 300% (4 puta), dok je 1000% (11 puta) povećala vrednost PIK za sildenafil. Posle 24 sata, koncentracija sildenafilu u plazmi su još uvek bile oko 200 nanograma/mL, u poređenju sa koncentracijom od oko 5 nanograma/mL dobijenom kada je sildenafil primenjen samostalno. Ovo je u skladu sa izraženim uticajem ritonavira na veliki broj supstrata za P450. Na osnovu ovih farmakokinetičkih podataka, istovremena primena sildenafilu i ritonavira je kontraindikovana kod plućne arterijske hipertenzije (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena inhibitora HIV proteaze sakvinavira, inhibitora CYP3A4 (1200 mg, tri puta dnevno) i sildenafilu (jedna doza od 100 mg), u stanju ravnoteže, povisila je maksimalnu koncentraciju sildenafilu ($C_{\max}$) za 140%, dok je povećala za 210% vrednost PIK za sildenafil. Sildenafil nema uticaj na farmakokinetiku sakvinavira. Za preporuke o doziranju videti odeljak 4.2.

Kada je pojedinačna doza sildenafilu od 100 mg bila primenjena sa eritromicinom, umerenim inhibitorom CYP3A4 izoenzima (500 mg, dva puta dnevno, tokom 5 dana) u stanju ravnoteže, sistemska izloženost sildenafilu (PIK) bila je veća za 182%. Za preporuku doziranja videti odeljak 4.2. Kod zdravih dobrovoljaca muškog pola, nije bilo dokaza o dejstvima azitromicina (500 mg na dan, tokom 3 dana) na PIK, $C_{\max}$ i $t_{\max}$, konstantu brzine eliminacije ili posledično, poluvreme eliminacije sildenafilu i njegovog glavnog metabolita iz cirkulacije. Nije potrebno prilagođavanje doze. Cimetidin (800 mg), inhibitor citohroma P450 i nespecifični inhibitor CYP3A4, doveo je do povećanja koncentracije sildenafilu u plazmi za 56% kada je istovremeno primenjen sa sildenafilom (50 mg) kod zdravih dobrovoljaca. Nije potrebno prilagođavanje doze.

Može se očekivati da najpotentniji inhibitori CYP3A4, kao što su ketokonazol i itakonazol, imaju dejstva koja su slična ritonaviru (videti odeljak 4.3). Od inhibitora CYP3A4 kao što su klaritromicin, telitromicin i nefazodon očekuje se da imaju delovanje koje je negde između delovanja ritonavira i CYP3A4 inhibitora kao što su sakvinavir ili eritromicin, otprilike sedmostruko povećanje izloženosti. Stoga se preporučuje prilagođavanje doze ukoliko se primenjuju CYP3A4 inhibitori (videti odeljak 4.2).

Analiza podataka populacione farmakokinetike kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom ukazuje da bi istovremena primena beta-blokatora i supstrata CYP3A4 mogla dodatno povećati izloženost sildenafilu u poređenju sa primenom samo supstrata CYP3A4.

Sok od grejpfruta je slabi inhibitor CYP3A4 u zidu creva i može izazvati umereno povećanje koncentracije sildenafilu u plazmi. Nije potrebno prilagođavanje doze, ali se ne preporučuje istovremena upotreba sildenafilu i soka od grejpfruta.

Pojedinačne doze antacida (magnezijum–hidroksid/aluminijum–hidroksid) nisu uticale na biološku raspoloživost sildenafilu.

Istovremena primena oralnih kontraceptiva (30 mikrograma etinilestradiola i 150 mikrograma levonorgestrela) nije uticala na farmakokinetiku sildenafilu.

Nikorandil je hibridni lek sa svojstvima aktivatora kalijumovih kanala i nitrata. Usled svoje nitratne komponente, ima potencijal za ozbiljne interakcije sa sildenafilom (videti odeljak 4.3).

Uticaj sildenafilu na druge lekove

Studije in vitro:

Sildenafil je slab inhibitor sledećih izoformi citohroma P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 ($IC_{50} > 150$ mikromola).

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

Studije in vivo:

Nije bilo značajnih interakcija kod istovremene primene sildenafilu (50 mg) i tolbutamida (250 mg) ili varfarina (40 mg), koji se metabolišu putem CYP2C9.

Sildenafil nije imao značajan uticaj na izloženost atorvastatinu (vrednost PIK povećan za 11%), što ukazuje da sildenafil nema klinički relevantno dejstvo na CYP3A4.

Nikakve interakcije nisu primećene između sildenafil (100 mg pojedinačna doza) i acenokumarola.

Sildenafil (50 mg) nije doveo do produženja vremena krvarenja izazvanog acetilsalicilnom kiselinom (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nije potencirao hipotenzivno dejstvo alkohola kod zdravih dobrovoljaca sa srednjim vrednostima maksimalne koncentracije alkohola u krvi od 80 mg/dL.

U ispitivanju kod zdravih dobrovoljaca, sildenafil (80 mg tri puta dnevno) je u stanju ravnoteže povisio vrednost PIK bosentana (125 mg dva puta dnevno) za 50%. Populaciona farmakokinetička analiza podataka dobijenih u studiji kod odraslih pacijenata sa PAH koji su bili na terapiji bosentanom (62,5 mg – 125 mg dva puta dnevno) ukazuje da je obim povećanja vrednosti PIK bosentana (20%; 95% CI: 9,8 – 30,8) prilikom istovremene primene sildenafil (20 mg tri puta dnevno) u stanju ravnoteže manji nego kod zdravih dobrovoljaca koji su istovremeno primali 80 mg sildenafil tri puta dnevno (videti odeljke 4.4 i 5.1).

U specifičnoj studiji interakcije, kada je sildenafil (100 mg) istovremeno primenjen sa amlodipinom kod hipertenzivnih pacijenata, dobijeno je dodatno sniženje sistolnog pritiska u ležećem položaju od 8 mmHg. Odgovarajuće, dodatno sniženje dijastolnog pritiska u ležećem položaju bilo je 7 mmHg. Ova dodatna sniženja krvnog pritiska bila su slična onim sniženjima dobijenim kada je sildenafil primenjen samostalno kod zdravih dobrovoljaca.

U tri studije specifičnih lek-lek interakcija, alfa blokator doksazosin (4 mg i 8 mg) i sildenafil (25 mg, 50 mg i 100 mg) primenjeni su istovremeno kod pacijenata sa benignom hiperplazijom prostate (BHP), koji su bili stabilni na terapiji doksazosinom. U ovoj populaciji pacijenata, zapaženo je dodatno sniženje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u ležećem položaju gde su srednje vrednosti sniženja 7/7 mmHg, 9/5 mmHg i 8/4 mmHg, kao i dodatno sniženje krvnog pritiska u uspravnom položaju gde su srednje vrednosti sniženja 6/6 mmHg, 11/4 mmHg i 4/5 mmHg. Kada su doksazosin i sildenafil primenjivani istovremeno kod pacijenata na stabilnoj terapiji doksazosinom, bilo je retkih prijava slučajeva simptomatske posturalne hipotenzije. Ove prijave su uključivale vrtoglavicu i ošamućenost, ali ne i sinkopu. Istovremena primena sildenafil i alfa blokatora može dovesti do simptomatske hipotenzije kod osetljivih pacijenata (videti odeljak 4.4).

Sildenafil (pojedinačna doza od 100 mg), u stanju ravnoteže, nije uticao na farmakokinetiku inhibitora HIV proteaze, sakvinavira, koji je supstrat/inhibitor CYP3A4.

U skladu sa njegovim poznatim uticajem na signalni put azot oksida/cGMP (videti odeljak 5.1), pokazano je da sildenafil potencira hipotenzivna dejstva nitrata, pa je stoga njegova istovremena primena sa donorima azot oksida ili nitratima u bilo kom obliku kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Riociguat: rezultati prekliničkih studija su pokazali dodatni efekat na sniženje krvnog pritiska kada se PDE5 inhibitori primenjuju istovremeno sa riociguatom. Rezultati kliničkih studija su pokazali da riociguat pojačava hipotenzivno dejstvo PDE5 inhibitora. Nije bilo podataka o povoljnom kliničkom efektu ove kombinacije u ispitivanoj populaciji. Istovremena primena riociguata sa PDE5 inhibitorima, uključujući sildenafil, je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Sildenafil nije imao klinički značajan uticaj na koncentraciju oralnih kontraceptiva u plazmi (30 mikrograma etinilestradiola i 150 mikrograma levonorgestrela).

Dodatak jedne doze sildenafil kombinaciji lekova sakubitril/valsartan u stanju ravnoteže kod pacijenata sa hipertenzijom je bila povezana sa značajno većim smanjenjem krvnog pritiska u poređenju sa primenom

samog sakubitрила/valsartana. Zato je potreban oprez kada se sildenafil primenjuje kod pacijenata lečenih sakubitrilom/valsartanom.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcije lekova su sprovedene samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu i kontracepcija kod muškaraca i žena

Zbog nedostatka podataka o dejstvu leka Fiumin kod trudnica, ovaj lek se ne preporučuje kod žena u reproduktivnom periodu osim u slučajevima kada se istovremeno koriste i odgovarajuće kontraceptivne mere.

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi sildenafilu kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva na trudnoću i embrionalni/fetalni razvoj. Ispitivanja na životinjama pokazala su toksičnost u postnatalnom razvoju (videti odeljak 5.3).

Zbog nedostatka podataka, lek Fiumin ne treba koristiti tokom trudnoće, osim ako to nije krajnje neophodno.

Dojenje

Ne postoje adekvatne i dobro kontrolisane studije kod žena koje doje. Podaci dobijeni kod jedne dojilje ukazuju da se sildenafil i njegov aktivni metabolit N-demetil sildenafil izlučuju u majčino mleko u malim količinama. Nisu dostupni klinički podaci o neželjenim događajima kod odojčadi, ali se ne očekuje da bi uneta količina sildenafilu mogla da izazove neželjena dejstva. Pri propisivanju leka treba pažljivo razmotriti potrebu majke za sildenafilom kao i potencijalne neželjene uticaje na odojče.

Plodnost

Preklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija plodnosti ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Fiumin ima umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Pošto su vrtoglavica i poremećaji vida prijavljeni u kliničkim studijama sa sildenafilom, pacijenti treba da budu svesni mogućih reakcija na lek Fiumin, pre vožnje ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U pivotalnom, placebo-kontrolisanom ispitivanju sildenafilu kod plućne arterijske hipertenzije, ukupno 207 pacijenata randomizovano je u grupe i lečeno sildenafilom u dozama od 20 mg, 40 mg, ili 80 mg tri puta dnevno, dok je 70 pacijenata randomizovano u placebo grupu. Terapija je trajala 12 nedelja. Ukupna učestalost prekida lečenja sildenafilom u dozama 20 mg, 40 mg, ili 80 mg koje su se uzimale tri puta dnevno bila je, redom, 2,9%, 3,0% i 8,5%, u odnosu na 2,9% u placebo grupi. Od 277 pacijenata u pivotalnoj studiji, 259 je ušlo u dugoročno, produženo ispitivanje. Primenjene su doze do 80 mg tri puta dnevno (četvorostruka preporučena doza od 20 mg tri puta dnevno) i posle tri godine 87% od 183 pacijenta u studiji primalo je 80 mg sildenafilu tri puta dnevno.

U placebo-kontrolisanom ispitivanju primene sildenafilu kao pomoćne terapije intravenski primenjenom epoprostenolu u lečenju plućne arterijske hipertenzije, ukupno 134 pacijenata je lečeno sildenafilom (fiksno titracijom doze, počevši od 20 mg, do 40 mg, a zatim 80 mg tri puta dnevno, u skladu sa tim kako se podnosi terapija) i epoprostenolom, a 131 pacijent je lečen placebo i epoprostenolom. Terapija

je trajala 16 nedelja. Ukupna učestalost prekida lečenja kod pacijenata lečenih sildenafilom/epoprostenolom zbog neželjenih događaja bila je 5,2% u odnosu na 10,7% kod pacijenata lečenih placebo/epoprostenolom. Novoprijavljene neželjene reakcije, koje su se javljale češće u grupi koja je dobijala sildenafil/epoprostenol, bile su okularna hiperemija, замуćen vid, kongestija sluzokože nosa, noćno znojenje, bol u leđima i suva usta. Poznate neželjene reakcije kao što su glavobolja, naleti crvenila, bol u ekstremitetima i edem zabeleženi su sa većom učestalošću kod pacijenata lečenih sildenafilom/epoprostenolom u poređenju sa pacijentima koji su lečeni placebo/epoprostenolom. Od ukupnog broja pacijenata koji su završili sa inicijalnim kliničkim ispitivanjem, 242 pacijenta je ušlo u dugoročno, produženo ispitivanje. Primenjene su doze od 80 mg tri puta dnevno, i posle tri godine 68% od 133 pacijenta u studiji primalo je 80 mg sildenafil tri puta dnevno.

U dva placebo-kontrolisana ispitivanja, neželjeni događaji su bili uglavnom blagi do umereni. Najčešće prijavljene neželjene reakcije (veće ili jednake 10%) koje su se javile na sildenafil u poređenju sa placebo bile su glavobolja, naleti crvenila, dispepsija, dijareja i bol u ekstremitetima.

U ispitivanju za procenu efekata različitih doza sildenafil, podaci o bezbednosti za sildenafil 20 mg TID (tri puta dnevno) (preporučena doza) i za sildenafil 80 mg TID (4 puta veća od preporučene doze), bili su u skladu sa utvrđenim bezbedonosnim profilom sildenafil u ranije sprovedenim PAH studijama kod odraslih.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije koje su se javile kod > 1% pacijenata lečenih sildenafilom i koje su bile učestalije (sa > 1% razlike) na sildenafil u pivotalnoj studiji ili u udruženim podacima obe placebo-kontrolisane kliničke studije plućne arterijske hipertenzije, pri dozama od 20, 40 ili 80 mg tri puta dnevno, navedene su u tabeli 1 prema klasi sistema organa i učestalosti (veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe po učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

Izveštaji postmarketinškog praćenja prikazani su *italic (u kurzivu)*.

Tabela 1: Neželjene reakcije prijavljene kod odraslih osoba u placebo kontrolisanim ispitivanjima primene sildenafil kod PAH-a i nakon stavljanja leka u promet

MedDRA klasa organskog sistema	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	
Često	Celulitis, influenza, bronhitis, sinuzitis, rinitis, gastroenteritis
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Često	Anemija
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Često	Zadržavanje tečnosti
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Insomnija, anksioznost
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često	Glavobolja
Često	Migrena, tremor, parestezija, osećaj žarenja, hipoestezija
Poremećaji oka	
Često	Hemoragija retine, oštećenje vida, замуćen vid, fotofobija, hromatopsija, cijanopsija, iritacija oka, okularna hiperemija
Povremeno	Smanjenje oštine vida, diplopija, neuobičajeni osećaj u oku
Nepoznato	<i>Nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija (NAION)*, okluzija krvnih sudova retine*, defekt</i>

	<i>vidnog polja*</i>
Poremećaji uha i labirinta	
Često	Vertigo
Nepoznato	Iznenadni gubitak sluha
Vaskularni poremećaji	
Veoma često	Naleti crvenila
Nepoznato	Hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Često	Epistaksa, kašalj, kongestija sluzokože nosa
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često	Dijareja, dispepsija
Često	Gastritis, gastroezofagealni refluks, hemoroidi, abdominalna distenzija, suva usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Alopecija, eritem, noćno znojenje
Nepoznato	Osip
Poremećaji mišićno- koštanog sistema, i vezivnog tkiva	
Veoma često	Bol u ekstremitetima
Često	Mijalgija, bol u leđima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Povremeno	Hematurija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Povremen	Hemoragija u penisu, hematospermija, ginekomastija
Nepoznato	Prijapizam, produžena erekcija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Često	Pireksija

*Ovi neželjeni događaji prijavljeni su kod pacijenata muškog pola koji su uzimali sildenafil za lečenje erektilne disfunkcije

Pedijatrijska populacija

U placebo-kontrolisanom ispitivanju sildenafil kod pacijenata uzrasta od 1 do 17 godina sa plućnom arterijskom hipertenzijom, ukupno 174 pacijenta je lečeno tri puta dnevno sa niskim (10 mg kod pacijenata > 20 kg, nijedan pacijent ≤ 20 kg nije dobio nisku dozu), srednjim (10 mg kod pacijenata ≥ 8-20 kg; 20 mg kod pacijenata ≥ 20-45 kg; 40 mg kod pacijenata > 45 kg) ili visokim (20 mg kod pacijenata ≥ 8-20 kg; 40 mg kod pacijenata ≥ 20-45 kg; 80 mg kod pacijenata > 45 kg) režimima doziranja leka sildenafil, dok je 60 pacijenata lečeno sa placebo.

Profil neželjenih reakcija u ovom ispitivanju kod pedijatrijskih pacijenata bio je generalno u skladu sa onim kod odraslih pacijenata (videti tabelu iznad). Najčešće neželjene reakcije koje su se javile (sa učestalošću ≥ 1%) kod pacijenata lečenih sildenafilom (kombinovane doze) i sa učestalošću > 1% u odnosu na pacijente koji su dobijali placebo bile su pireksija (11,5%), infekcije gornjeg respiratornog trakta (11,5%), povraćanje (10,9%), pojačana erekcija (uključujući spontanu erekciju penisa kod pacijenata muškog pola) (9,0%), mučnina (4,6%), bronhitis (4,6%), faringitis (4,0%), rinoreja (3,4%), pneumonija (2,9%) i rinitis (2,9%).

Od 234 pedijatrijskih pacijenata koji su lečeni u kratkoročnoj, placebo-kontrolisanoj studiji, 220 je ušlo u dugoročni produžetak studije. Pacijenti koji su već bili na aktivnoj terapiji sildenafilom nastavili su sa istim režimom terapije, dok su oni u placebo grupi kratkoročne studije bili nasumično preraspoređeni na terapiju sildenafilom.

Najčešće neželjene reakcije koje su prijavljene u toku trajanja kratkoročne i dugoročne studije bile su generalno slične. Neželjene reakcije koje su prijavljene kod >10% od 229 pacijenata lečenih sildenafilom (grupa sa kombinovanim dozama, uključujući 9 pacijenata koji nisu ušli u dugoročnu studiju) bile su infekcije gornjih respiratornih puteva (31%), glavobolja (26%), povraćanje (22%), bronhitis (20%), faringitis

(18%), pireksija (17%), dijareja (15%), influenza (12%) i epistaksa (12%). Većina ovih neželjenih reakcija je blage do umerene težine.

Ozbiljna neželjena dejstva prijavljena su kod 94 (41%) od 229 pacijenata koji su lečeni lekom sildenafil. Od 94 pacijenta kod kojih su prijavljena ozbiljna neželjena dejstva, 14/55 (25,5%) pacijenata bilo je u grupi koja je dobijala nižu dozu, 35/74 (47,3%) bilo je u grupi koja je dobijala srednju dozu, dok je 45/100 (45%) bilo u grupi koja je dobijala visoku dozu leka. Najčešća ozbiljna neželjena dejstva koja su se javila sa učestalošću od $\geq 1\%$ kod pacijenata lečenih sildenafilom (kombinovne doze) bila su pneumonija (7,4%), srčana insuficijencija (5,2%), plućna hipertenzija (5,2%), infekcije gornjeg respiratornog trakta (3,1%), insuficijencija desne srčane komore (2,6%), gastroenteritis (2,6%), sinkopa (2,2%), bronhitis (2,2%), bronhopneumonija (2,2%), plućna arterijska hipertenzija (2,2%), bol u grudima (1,7%), zubni karijes (1,7%), kardiogeni šok (1,3%), virusni gastroenteritis (1,3%), i infekcija urinarnog trakta (1,3%).

Smatra se da su sledeća ozbiljna neželjena dejstva povezana sa lečenjem: enterokolitis, konvulzije, hipersenzitivnost, stridor, hipoksija, neurosenzorni gubitak sluha i ventrikularna aritmija.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U studiji na dobrovoljcima sa primenom pojedinačne doze sildenafilu do 800 mg, neželjene reakcije bile su slične onima koje su opisane posle primene manjih doza, ali su njihova incidenca i težina bile povećane. Incidencija neželjenih dejstava pri pojedinačnoj dozi od 200 mg bila je povećana (glavobolja, naleti crvenila, vrtoglavica, dispepsija, kongestija sluzokože nosa i poremećen vid).

U slučaju predoziranja, po potrebi, treba preduzeti opšte potporne medicinske mere. Pošto se sildenafil vezuje za proteine plazme u velikom procentu i ne eliminiše urinom, ne očekuje se da će renalna dijaliza ubrzati klirens leka.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Urološki lekovi; Lekovi koji se koriste kod erektilne disfunkcije

ATC šifra: G04BE03

Mehanizam dejstva

Sildenafil je snažni i selektivni inhibitor ciklične guanozin monofosfat specifične fosfodiesteraze tipa 5 (cGMP-specifična PDE5), enzima koji je odgovoran za razgradnju cGMP. Enzim PDE5 se osim u kavernoznom telu nalazi i u plućnim krvnim sudovima. Sildenafil, stoga, povećava količinu cGMP plućnih vaskularnih glatkih mišićnih ćelija i dovodi do relaksacije. Kod pacijenata sa plućnom

arterijskom hipertenzijom, to može dovesti do vazodilatacije plućnog vaskularnog sistema i u manjoj meri do vazodilatacije sistemske cirkulacije.

Farmakodinamsko dejstvo

Ispitivanja izvedena u uslovima *in vitro* pokazala su da je sildenafil selektivan za PDE5. Njegovo delovanje na PDE5 je snažnije nego na ostale poznate fosfodiesteraze. Posедуje 10 puta veću selektivnost za PDE5 nego za PDE6, koja učestvuje u procesima fototransdukcije u retini. Poseduje 80 puta veću selektivnost za PDE5 u odnosu na PDE1, a više od 700 puta veću u odnosu na PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. Posebno treba naglasiti da sildenafil ima 4000 puta veću selektivnost za PDE5 nego za PDE3, cAMP specifičnu izoformu fosfodiesteraze koja je uključena u kontrolu kontraktilnosti srca.

Sildenafil izaziva blago i prolazno sniženje sistemskog krvnog pritiska, koje u većini slučajeva nema kliničke efekte. Srednje sniženje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska nakon hronične terapije sildenafilom od 80 mg tri puta dnevno kod pacijenata sa sistemskom hipertenzijom, bilo je 9,4 mmHg i 9,1 mmHg. Primećeno je manje sniženje krvnog pritiska nakon hronične terapije sildenafilom od 80 mg tri puta dnevno kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom (smanjenje i sistolnog i dijastolnog pritiska bilo je za 2 mmHg). Pri preporučenim dozama sildenafilom od 20 mg tri puta dnevno nije bilo uočeno smanjenje ni sistolnog niti dijastolnog krvnog pritiska.

Pojedinačne oralne doze sildenafilom do 100 mg kod zdravih dobrovoljaca nisu izazvale klinički relevantna dejstva na EKG. Nakon hronične terapije sildenafilom od 80 mg tri puta dnevno kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom nisu prijavljena klinički relevantna dejstva na EKG.

U studiji hemodinamskih efekata, pojedinačne oralne doze sildenafilom od 100 mg kod 14 pacijenata sa teškom koronarnom bolesti srca (CAD) (stenozna bar jedne koronarne arterije > 70%), srednje vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u stanju mirovanja bili su sniženi za 7% i 6% u odnosu na početne vrednosti. Srednji sistolni krvni pritisak u plućnoj arteriji bio je snižen za 9%. Sildenafil nije uticao na minutni volumen, a nije ni smanjivao protok krvi kroz stenozirane koronarne arterije.

Blage i prolazne razlike u raspoznavanju boja (plava/zelena) otkrivene su kod nekih osoba primenom *Farnsworth-Munsell*-ovog testa boja 1 sat posle uzimanja doze od 100 mg sildenafilom, dok posle 2 sata nije bilo vidnog efekta. Pretpostavlja se da je mehanizam promene u razlikovanju boja povezan sa inhibicijom PDE6, koja je uključena u kaskadu fototransdukcije u retini. Sildenafil ne menja oštrinu vida ili senzitivnost kontrasta. U maloj, placebo-kontrolisanoj kliničkoj studiji kod pacijenata sa dokazanom ranom makularnom degeneracijom zavisnom od starosti (n = 9), sildenafil (pojedinačna doza od 100 mg) nije izazvao značajne promene u sprovedenim testovima vida (npr. oštrina vida, *Amsler*-ova rešetka, razlikovanje boja u simulaciji semafora, *Humphrey*-ov perimetar i fotostres).

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost kod odraslih pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH)

Randomizovana, dvostruko-slepa, placebo-kontrolisana klinička studija sprovedena je na 278 pacijenata sa primarnom plućnom hipertenzijom, PAH povezanom sa oboljenjem vezivnog tkiva, i PAH nakon hirurške intervencije urođene srčane mane. Pacijenti su bili randomizovani u jednu od četiri grupe: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg ili sildenafil 80 mg, tri puta dnevno. Od 278 randomizovanih pacijenata, 277 pacijenata je primilo najmanje jednu dozu ispitivanog leka. Populacija kliničke studije sastojala se od 68 (25%) muškaraca i 209 (75%) žena prosečne starosti 49 godina (raspon: 18-81 godine), uz test merenja početne pređene udaljenosti nakon 6 minuta hoda između 100 i 450 metara (srednja vrednost: 344 metra). Kod ukupno 175 pacijenata (63%) dijagnostikovana je plućna arterijska hipertenzija, kod 84 (30%) dijagnostikovana je PAH povezana sa oboljenjem vezivnog tkiva i kod 18 (7%) pacijenata dijagnostikovana je PAH usled hirurške intervencije urođene srčane mane. Većina pacijenata pripadala je SZO Funkcionalnoj klasi II (107/277, 39%) ili III (160/277, 58%) sa srednjom početnom vrednošću pređene udaljenosti za 6 minuta hoda od 378 metara, odnosno 326 metara. Manji broj pacijenata je na početku

pripadao klasi I (1/277, 0,4%) ili IV (9/277, 3%). Pacijenti sa ejakcionom frakcijom leve komore < 45% ili skraćenom frakcijom leve komore < 0,2 nisu ispitivani.

Sildenafil (ili placebo) je dodat osnovnoj terapiji pacijenata koja je mogla uključiti kombinaciju antikoagulanasa, digoksina, blokatora kalcijumovih kanala, diuretika ili kiseonika. Upotreba prostaciklina, lekova analognih prostaciklinu i antagonista endotelinih receptora kao dodatna terapija nije bila dozvoljena, kao ni suplementacija argininom. Pacijenti kod kojih prethodno lečenje bosentanom nije bilo uspešno, isključeni su iz ispitivanja.

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je promena od početne vrednosti pređene udaljenosti za 6 minuta hoda u 12. nedelji (engl. *6-minute walk distance*, 6MWD). Statistički značajan porast u pređenoj udaljenosti za 6 minuta hoda primećen je u sve tri grupe koje su primale različite doze sildenafilu u poređenju sa placebo grupom. Placebo-korigovana povećanja pređene udaljenosti za 6 minuta hoda bila su 45 metara ($p < 0,0001$), 46 metara ($p < 0,0001$) i 50 metara ($p < 0,0001$) za sildenafil od 20 mg, 40 mg i 80 mg primenjenog tri puta dnevno. Doze sildenafilu nisu značajno uticale na razlike u delovanju. Kod pacijenata kod kojih je polazna pređena udaljenost za 6 minuta hoda bila < 325 metara primećena je veća efikasnost pri višim dozama (placebo-korigovana poboljšanja od 58 metara, 65 metara i 87 metara kod doza od 20 mg, 40 mg i 80 mg primenjenih tri puta dnevno).

Prilikom analize pomoću SZO funkcionalne klase, statistički značajno povećanje pređene udaljenosti za 6 minuta hoda bilo je primećeno u grupi sa dozom od 20 mg. Za Klasu II i Klasu III, primećena su placebo-korigovana povećanja od 49 metara ($p = 0,0007$) i 45 metara ($p = 0,0031$).

Povećanje pređene udaljenosti za 6 minuta hoda bilo je očigledno nakon četiri nedelje terapije što se održalo i u 8. i 12. nedelji. Rezultati su bili generalno konzistentni u podgrupama u skladu sa etiologijom (primarne i PAH povezane sa oboljenjem vezivnog tkiva), funkcionalnom klasifikacijom prema SZO, polom, rasom, mestom prebivališta, srednjim vrednostima plućnog arterijskog pritiska (PAP) i indeksa plućnog vaskularnog otpora (PVRI).

Pacijenti na svim dozama sildenafilu postigli su statistički značajno smanjenje srednjeg plućnog arterijskog pritiska (mPAP) i plućnog vaskularnog otpora (PVR) u poređenju sa onima u placebo grupi. Placebo-korigovano dejstvo na mPAP bilo je -2,7 mmHg ($p = 0,04$), -3,0 mmHg ($p = 0,01$) i -5,1 mmHg ($p < 0,0001$) za sildenafil od 20 mg, 40 mg i 80 mg primenjen tri puta dnevno. Placebo-korigovana dejstva na PVR bila su -178 dyne.sec/cm⁵ ($p = 0,0051$), -195 dyne.sec/cm⁵ ($p = 0,0017$) i -320 dyne.sec/cm⁵ ($p < 0,0001$) za sildenafil od 20 mg, 40 mg i 80 mg primenjen tri puta dnevno. Procentualno smanjenje PVR u 12. nedelji za sildenafil od 20 mg, 40 mg i 80 mg primenjenog tri puta dnevno (11,2%, 12,9%, 23,3%) bilo je proporcionalno veće od smanjenja sistemskog vaskularnog otpora (SVR) (7,2%, 5,9%, 14,4%). Uticaj sildenafilu na mortalitet nije poznat.

Značajniji procenat pacijenata koji su primali različite doze sildenafilu (28%, 36% i 42% pacijenata koji su primali 20 mg, 40 mg i 80 mg sildenafilu tri puta dnevno) pokazao je poboljšanje u okviru bar jedne SZO Funkcionalne klase u 12-oj nedelji u poređenju sa placebo (7%). Odnosi verovatnoće bili su redom, 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) i 5,75 ($p < 0,0001$).

Podaci o dugotrajnom preživljavanju kod populacije koja prethodno nije bila na terapiji

Pacijenti koji su učestvovali u pivotalnoj studiji ispunili su kriterijume uključivanja u dugoročni produžetak studije otvorenog dizajna. Ukupno 87% pacijenata je u trećoj godini primalo doze od 80 mg tri puta dnevno. U pivotalnom ispitivanju ukupno 207 pacijenata lečeno je sildenafilom, i njegov efekat je ispitivan na njihovo dugotrajno preživljavanje najmanje tri godine. U ovoj populaciji, Kaplan-Meier procene preživljavanja u 1, 2. i 3. godini bile su 96%, 91% i 82%. Preživljavanje kod pacijenata SZO Funkcionalne klase II na početku terapije u 1, 2., ili 3. godini bilo je 99%, 91% i 84%, dok je kod pacijenata SZO funkcionalne klase III na početku terapije bilo 94%, 90% i 81%.

Efikasnost kod odraslih pacijenata sa PAH (uz istovremenu primenu sa epoprostenolom)

Randomizovano, dvostruko-slepo, placebo-kontrolisano ispitivanje sprovedeno je na 267 pacijenata sa PAH koji su bili stabilizovani na intravenskom epoprostenolu. Pacijenti sa PAH obuhvatali su one sa primarnom plućnom arterijskom hipertenzijom (212/267, 79%) i sa PAH koja je povezana sa oboljenjem vezivnog tkiva (55/267, 21%). Najveći broj pacijenata je pripadala SZO Funkcionalnoj klasi II (68/267, 26%) ili III (175/267, 66%); manje pacijenata pripadalo je u klasi I (3/267, 1%) ili IV (16/267, 6%) na početku terapije; dok kod nekoliko pacijenata (5/267, 2%) SZO funkcionalna klasa nije bila poznata. Pacijenti su bili randomizovani u placebo ili sildenafil grupu (sa fiksnom titracijom doze, polazeći od 20 mg, preko 40 mg do 80 mg, tri puta dnevno, u skladu sa tim kako se terapija podnosi) uz istovremenu primenu sa intravenskim epoprostenolom.

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je promena početne vrednosti predene udaljenosti za 6 minuta hoda promene u 16. nedelji. Postojala je statistički značajna korist sildenafilu u odnosu na placebo kada se uzme u obzir predena udaljenost za 6 minuta hoda. Prosečno placebo-korigovano povećanje predene udaljenosti za 26 metara primećeno je u korist sildenafilu (95% CI: 10,8; 41,2) ($p = 0,0009$). Kod pacijenata čija je početna predena udaljenost bila ≥ 325 metara, efekat terapije bio je 38,4 metara u korist sildenafilu; dok je kod pacijenata čija je početna predena udaljenost bila < 325 metara, efekat terapije bio je 2,3 metra u korist placeba. Kod pacijenata sa primarnom PAH, efekat terapije bio je 31,1 metar u poređenju sa 7,7 metara kod pacijenata sa PAH koja je povezana sa oboljenjem vezivnog tkiva. Razlika u rezultatima između ovih randomizovanih podgrupa možda je nastala slučajno, ako se uzme u obzir ograničen broj ispitanika u uzorku.

Pacijenti koji su primali sildenafil ostvarili su statistički značajno smanjenje srednjeg plućnog arterijskog pritiska (mPAP) u poređenju sa onima iz placebo grupe. Prosečni placebo-korigovani terapijski efekat iznosio je -3,9 mmHg u korist sildenafilu (95% CI: -5,7, -2,1) ($p=0,00003$). Sekundarni parametar praćenja ishoda bio je praćenje vremenskog perioda do kliničkog pogoršanja, koje je definisano kao proteklo vreme od randomizacije do pojave prvog događaja kliničkog pogoršanja (smrt, transplantacija pluća, započinjanje terapije bosentanom ili kliničko pogoršanje koje zahteva promenu u terapiji epoprostenolom). Terapija sildenafilom značajno je odložila kliničko pogoršanje PAH u poređenju sa placebo (p = 0,0074). Kod ukupno 23 ispitanika javili su se događaji kliničkog pogoršanja u placebo grupi (17,6%) u poređenju sa 8 ispitanika u sildenafil grupi (6,0%).

Podaci o dugotrajnom preživljavanju u studiji sa dodatnom terapijom epoprostenolom

Pacijenti koji su učestvovali u studiji sa dodatnom terapijom epoprostenolom ispunili su kriterijume uključivanja u dugoročni produžetak kliničke studije otvorenog dizajna. U trećoj godini 68% pacijenata je primalo dozu sildenafilu od 80 mg tri puta dnevno. Ukupno 134 pacijenta je bilo na terapiji sildenafilom u inicijalnoj studiji, i njegov efekat na dugotrajno preživljavanje ispitivan je tokom najmanje tri godine. U ovoj populaciji, Kaplan-Meier procene preživljavanja u 1, 2. i 3. godini bile su 92%, 81% i 74%.

Efikasnost i bezbednost kod odraslih pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom (kada se koristi u kombinaciji sa bosentanom)

Randomizovano, dvostruko-slepo, placebo-kontrolisano ispitivanje sprovedeno je kod 103 klinički stabilna ispitanika sa PAH (SZO funkcionalna klasa II i III) koji su bili na terapiji bosentanom tokom najmanje tri meseca. Pacijenti sa plućnom arterijskom hipertenzijom obuhvatali su one sa primarnom PAH i sa PAH koja je povezana sa oboljenjem vezivnog tkiva. Pacijenti su randomizovani da primaju placebo ili sildenafil (20 mg tri puta dnevno) u kombinaciji sa bosentanom (62,5 - 125 mg dva puta dnevno). Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je promena u odnosu na početne vrednosti u 12. nedelji (6MWD). Rezultati ukazuju da ne postoji značajna razlika u prosečnoj promeni u odnosu na početne vrednosti 6MWD za sildenafil (20 mg tri puta dnevno) 13,62 m (95% CI: -3,89 do 31,12) i placebo 14,08 m (95% CI: -1,78 do 29,95).

Uočene su razlike u vrednostima 6MWD između pacijenata sa primarnom PAH i PAH koja je povezana sa oboljenjem vezivnog tkiva. Kod ispitanika sa primarnom PAH (67 ispitanika) prosečne promene u odnosu na početne vrednosti bile su 26,39 m (95% CI: 10,70 do 42,08) u sildenafil grupi i 11,84 m

(95% CI: -8,83 do 32,52) u placebo grupi. Kod ispitanika sa PAH povezanom sa oboljenjem vezivnog tkiva (36 ispitanika) prosečne promene u odnosu na početne vrednosti bile su -18,32 m (95% CI: -65,66 do 29,02) u sildenafil grupi i 17,50 m (95% CI: -9,41 to 44,41) u placebo grupi.

Neželjeni događaji bili su generalno slični između dve terapijske grupe (sildenafil plus bosentan vs. samo bosentan) i u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom sildenafil kada se koristi kao monoterapija (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Efekti na mortalitet kod odraslih sa PAH

Studija za ispitivanje uticaja različitih doza sildenafil na smrtnost kod odraslih sa PAH sprovedena je nakon zapažanja većeg rizika od smrtnosti kod pedijatrijskih pacijenata koji su uzimali visoke doze sildenafil tri puta dnevno, na osnovu telesne mase, u poređenju sa onima koji su uzimali nižu dozu u dugotrajnom produžetku pedijatrijske kliničke studije (videti niže Pedijatrijska populacija - Plućna arterijska hipertenzija - Podaci iz dugotrajnog produžetka studije).

Studija je bila randomizovana, dvostruko slepa, sa paralelnim grupama, sprovedena kod 385 odraslih osoba sa PAH. Pacijenti su nasumično raspoređeni u odnosu 1:1:1 u jednu od tri grupe sa doznim režimom (5 mg TID (4 puta niža od preporučene doze), 20 mg TID (preporučena doza) i 80 mg TID (4 puta veća od preporučene doze)). Sveukupno, većina ispitanika ranije nije bila na terapiji za PAH (83,4%). Kod većine ispitanika etiologija PAH je bila idiopatska (71,7%). Najčešća se radilo o WHO funkcionalnoj klasi III (57,7% ispitanika). Sve tri terapijske grupe bile su dobro uravnotežene s obzirom na početne demografske karakteristike koje se odnose na lečenje i etiologiju PAH, kao i kategorije WHO funkcionalnih klasa.

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

Pedijatrijska populacija

Ukupno 234 pacijenta uzrasta 1 do 17 godina bilo je lečeno u randomizovanom, dvostruko slepom, multicentričnom, placebo-kontrolisanom ispitivanju sa rasponom doza u paralelnim grupama. Ispitanici (38% muškog pola i 62% ženskog) imali su telesnu masu ≥ 8 kg i primarnu plućnu hipertenziju (PPH) [33%], ili PAH kao posledicu urođene srčane mane [sistemski-do-plućni šant 37%, hirurška korekcija 30%]. U ovom ispitivanju 63 od 234 (27%) pacijenata bilo je uzrasta < 7 godina (niska doza sildenafil = 2; srednja doza = 17; visoka doza = 28; placebo = 16) dok je 171 od 234 (73%) pacijenta bilo uzrasta od 7 ili više godina (niska doza sildenafil = 40; srednja doza = 38; visoka doza = 49; placebo = 44). Najveći broj ispitanika pripadao je SZO funkcionalnoj klasi I (75/234, 32%) ili II (120/234, 51%) na početku; manji broj pacijenata je pripadao klasi III (35/234, 15%) ili IV (1/234, 0,4%); dok kod nekoliko pacijenata (3/234, 1,3%) SZO funkcionalna klasa nije bila poznata.

Pacijenti prethodno nisu primali specifičnu PAH terapiju, a upotreba prostaciklina, lekova analognih prostaciklinu i antagonista endotelinih receptora nije bila dozvoljena u ispitivanju, kao ni primena suplemenata arginina, nitrata, alfa-blokatora i snažnih CYP450 3A4 inhibitora.

Primarni cilj ispitivanja bio je da se kod pedijatrijskih ispitanika proceni efikasnost šesnaestonedeljne hronične terapije oralnim sildenafilom u poboljšanju fizičke spremnosti, što je mereno testom kardiopulmonalnog opterećenja (engl. *Cardiopulmonary Exercise Test*, CPET) kod pacijenata koji su tokom ispitivanja bili razvojno sposobni da urade test (n=115). Sekundarni parametri praćenja efikasnosti obuhvatali su hemodinamski monitoring, procenu simptoma, SZO funkcionalnu klasu, promenu postojeće terapije i merenje kvaliteta života.

Pacijenti su svrstani u jednu od tri grupe koje su primale sildenafil, gde se sprovode režimi doziranja sa niskom (10 mg), srednjom (10-40 mg) ili visokom dozom (20-80 mg) sildenafil tri puta dnevno, ili placebo. Stvarne doze koje su se primenjivale unutar grupe zavisile su od telesne mase (videti odeljak 4.8). Udeo ispitanika koji su na početku primali suportivnu terapiju (antikoagulanse, digoksin, blokatore

kalcijumovih kanala, diuretike i/ili kiseonik) bio je sličan u grupi na kombinovanoj terapiji sildenafilom (47,7%) i placebo grupi (41,7%).

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je placebo-korigovana procentualna promena maksimalne vrednosti VO₂ od početka do 16. nedelje, što je procenjavano testom CPET u grupama koje su primale kombinovane doze (tabela 2). Ukupno 106 od 234 (45%) pacijenata moglo je da se proceni testom CPET, a to su bila deca uzrasta ≥ 7 godina koja su tokom ispitivanja bila razvojno sposobna da urade test. Kod dece uzrasta < 7 godina (kombinovana doza sildenafilila = 47; placebo = 16) mogla je da se uradi procena samo u odnosu na sekundarni parametar praćenja efikasnosti. Prosečna početna maksimalna vrednost volumena potrošenog kiseonika (VO₂) bila je uporediva u svim grupama koje su bile na terapiji sildenafilom (17,37 do 18,03 mL/kg/min), i blago povišena u placebo grupi (20,02 mL/kg/min). Rezultati glavne analize (grupe sa kombinovanom dozom u odnosu na placebo) nisu bile statistički značajne ($p = 0,056$) (videti tabelu 2). Procenjena razlika između srednje doze sildenafilila i placeba iznosila je 11,33% (95% CI: 1,72 do 20,94) (videti Tabelu 2).

Tabela 2: Placebo-korigovana % promena početnih maksimalnih vrednosti VO₂ grupe na aktivnoj terapiji

Terapijska grupa	Procenjena razlika	95% interval pouzdanosti
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
Grupe sa kombinovanom dozom (n=77)	7,71 ($p=0,056$)	-0,19; 15,60

N=29 za placebo grupu

Procene zasnovane na ANCOVA metodi sa podešavanjima za kovarijanse: početne maksimalne vrednosti VO₂, etiologija i grupa prema telesnoj masi

Poboljšanja povezana sa dozom primećena su preko indeksa plućnog vaskularnog otpora (engl. *pulmonary vascular resistance index* PVRI) i srednjeg plućnog arterijskog pritiska (mPAP). Obe grupe, i sa srednjom i sa visokom dozom sildenafilila pokazale su smanjenja vrednost PVRI u odnosu na placebo, tako da je smanjenje PVRI u grupi sa srednjom dozom bilo 18% (95% CI: 2% do 32%), dok je smanjenje PVRI u grupi sa visokom dozom bilo 27% (95% CI: 14% do 39%); grupa sa niskom dozom nije pokazala značajnu razliku u odnosu na placebo (razlika od 2%). Grupe sa srednjom i visokom dozom sildenafilila pokazale su promene početne vrednosti mPAP u odnosu na placebo i to od -3,5 mmHg (95% CI: -8,9, 1,9) u grupi sa srednjom dozom i -7,3 mmHg (95% CI: -12,4, -2,1) u grupi sa visokom dozom, dok je grupa sa niskom dozom pokazala malu razliku u odnosu na placebo (razlika od 1,6 mmHg). Poboljšanja srčanog indeksa su registrovana u sve tri sildenafilil grupe u odnosu na placebo, i to za 10% za grupu sa niskom, za 4% za grupu sa srednjom i za 15% za grupu sa visokom dozom.

Značajna poboljšanja u funkcionalnoj klasi javila su se samo kod ispitanika na visokoj dozi sildenafilila u poređenju sa placebom. Odnosi verovatnoće za grupe sa niskom, srednjom i visokom dozom sildenafilila u poređenju sa placebom iznosili su, redom, 0,6 (95% CI: 0,18, 2,01), 2,25 (95% CI: 0,75, 6,69) i 4,52 (95% CI: 1,56, 13,10).

Podaci iz dugotrajnog produžetka studije

Od 234 pedijatrijska pacijenta koji su lečeni u kratkoročnoj, placebo-kontrolisanoj studiji, 220 je ušlo u dugoročni produžetak studije. Pacijenti koji su bili u placebo grupi kratkoročne studije bili su nasumično preraspoređeni na terapiju sildenafilom; pacijenti telesne mase ≤ 20 kg ušli su u grupu koja je dobijala srednju ili visoku dozu (1:1), dok su pacijenti telesne mase > 20 kg ušli u grupu koja je dobijala nisku, srednju ili visoku dozu (1:1:1). Od ukupno 229 pacijenata koji su lečeni sildenafilom, 55 pacijenata primalo je nisku, 74 srednju i 100 visoku dozu. Ukupno trajanje terapije tokom kratkoročne i dugoročne

studije (računato od početka dvostruko-slepe faze) za svakog ispitanika ponaosob bilo je u rasponu od 3 - 3129 dana. U grupi koja je lečena sildenafilom srednje trajanje lečenja sildenafilom iznosilo je 1696 dana (isključujući 5 pacijenata koji su primali placebo u dvostruko-slepoj studiji i nisu bili lečeni u dugoročnom produžetku studije).

Kaplan-Meier procene preživljavanja u trećoj godini, kod pacijenata sa telesnom masom > 20 kg na početku studije, iznosile su 94% u grupi sa niskom, 93% u grupi sa srednjom i 85% u grupi sa visokom dozom; kod pacijenata sa telesnom masom ≤ 20 kg na početku studije, procene preživljavanja iznosile su 94% za pacijente u grupi sa srednjom i 93% u grupi sa visokom dozom (videti odeljke 4.4 i 4.8).

U toku studije zabeleženo je ukupno 42 smrtna slučaja, koja su prijavljena ili tokom sprovođenja terapije, ili u okviru praćenja preživljavanja. Ukupno 37 smrtnih slučajeva dogodilo se pre donošenja odluke Komisije za praćenje podataka da se primenjena doza smanji, nakon što je primećeno variranje mortaliteta kod povećanja doze sildenafilu. U okviru tih 37 smrtnih slučajeva, broj (%) smrtnih slučajeva u grupi sa niskom dozom sildenafilu iznosio je 5/55 (9,1%), u grupi sa srednjom dozom 10/74 (13,5%), dok je u grupi sa visokom dozom iznosio 22/100 (22%). Nakon toga je prijavljeno još 5 smrtnih slučajeva. Uzrok smrti bio je povezan sa plućnom arterijskom hipertenzijom. Kod pedijatrijskih pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom ne smeju se primenjivati veće doze od preporučenih (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Maksimalna vrednost VO₂ procenjena je godinu dana nakon početka placebo-kontrolisane studije. Od ispitanika lečenih sildenafilom koji su tokom ispitivanja bili razvojno sposobni da urade test CPET, kod 59/114 ispitanika (52%), nije zabeleženo pogoršanje maksimalne vrednosti VO₂ u odnosu na početak terapije sildenafilom. Slično tome, 191 od 229 ispitanika (83%) koji su primili sildenafil zadržalo je ili poboljšalo svoju SZO funkcionalnu klasu u prvoj godini.

Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta

Randomizovano, dvostruko slepo, placebo kontrolisano ispitivanje sa dve paralelne grupe sprovedeno je kod 59 novorođenčeta sa perzistentnom plućnom hipertenzijom novorođenčeta (PPHN), ili hipoksičnom respiratornom insuficijencijom (engl. *hypoxic respiratory failure*, HRF) sa rizikom od razvoja PPHN sa indeksom oksigenacije (engl. *oxygenation index*, OI) >15 i <60. Primarni cilj je bio procena bezbednosti i efikasnosti intravenski primenjenog sildenafilu kad je dodat inhalacionom azot oksidu (iNO) u odnosu kad je iNO primenjen sam.

Ko-primarni parametri praćenja efikasnosti bili su stopa terapijskog neuspeha, definisana kao potreba za dodatnom terapijom PPHN, potreba za ekstrakorporealnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO), ili smrt tokom trajanja studije; kao i trajanje terapije iNO nakon početka intravenske primene ispitivanog leka kod pacijenata koji nisu imali neuspeh u lečenju. Razlika u stopi terapijskog neuspeha nije bila statistički značajna između dve terapijske grupe (27,6% i 20,0%, u grupi koja je primala iNO + intravenski sildenafil i u grupi koja je primala iNO + placebo, redom). Kod pacijenata bez terapijskog neuspeha, prosečno vreme trajanja terapije iNO nakon početka intravenske primene ispitivanog leka je bilo isto, otprilike 4,1 dan, za obe terapijske grupe.

Neželjeni događaji nastali tokom terapije i ozbiljni neželjeni događaji prijavljeni su kod 22 (75,9%) i 7 (24,1%) ispitanika u grupi koja je primala iNO i intravenski sildenafil, redom, odnosno 19 (63,3%) i 2 (6,7%) ispitanika u grupi koja je primala iNO i placebo, redom. Najčešće prijavljeni neželjeni događaji nastali tokom terapije bili su hipotenzija (8 [27,6%] ispitanika), hipokalemija (7 [24,1%] ispitanika), anemija (4 [13,8%] ispitanika), apstinencijalni sindrom (4 [13,8%] ispitanika) i bradikardija (3 [10,3%] ispitanika) u grupi koja je primala iNO + intravenski sildenafil, odnosno pneumotoraks (4 [13,3%] ispitanika), anemija (3 [10,0%] ispitanika), edem (3 [10,0%] ispitanika), hiperbilirubinemija (3 [10,0%] ispitanika), povećane vrednosti C-reaktivnog proteina (3 [10,0%] ispitanika), i hipotenzija (3 [10,0%] ispitanika) u grupi koja je primala iNO i placebo (videti odeljak 4.2).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Sildenafil se brzo resorbuje. Zapažene maksimalne koncentracije u plazmi postižu se u toku 30 do 120 min (medijana 60 minuta) posle oralne primene leka na prazan želudac. Prosečna vrednost apsolutne bioraspoloživosti je 41% (raspon 25–63%). Posle oralne primene sildenafil tri puta dnevno, vrednosti PIK i C_{max} rastu proporcionalno primenjenoj dozi u preporučenom rasponu doza 20–40 mg. Nakon oralnih doza od 80 mg tri puta dnevno, primećeno je više nego proporcionalno povećanje nivoa sildenafil u plazmi. Kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom, oralna bioraspoloživost sildenafil nakon doze od 80 mg tri puta dnevno bila je u proseku 43% (90% CI: 27% - 60%) viša u odnosu na niže doze.

Kada se sildenafil uzima sa hranom, brzina resorpcije se smanjuje sa srednjim odlaganjem od T_{max} 60 minuta i prosečnom redukcijom C_{max} od 29%, iako to nije uticalo na obim resorpcije (PIK se smanjio za 11%).

Distribucija

Srednja vrednost volumena distribucije (V_d) sildenafil u stanju ravnoteže je 105 litara, što ukazuje da lek prelazi u tkiva. Posle oralnih doza od 20 mg tri puta dnevno, srednja vrednost maksimalne koncentracije sildenafil u plazmi u stanju ravnoteže je oko 113 ng/mL. Sildenafil i njegov glavni metabolit u cirkulaciji N-desmetil metabolit su oko 96% vezani za proteine plazme. Vezivanje za proteine plazme ne zavisi od ukupne koncentracije leka.

Biotransformacija

Sildenafil se pretežno biotransformiše putem mikrozomalnih izoenzima jetre CYP3A4 (glavni put) i CYP2C9 (sporedni put). Glavni metabolit u cirkulaciji nastaje N-demetilacijom sildenafil. Ovaj metabolit poseduje profil selektivnosti za fosfodiesterazu sličan sildenafilu, dok je u uslovima *in vitro* njegova potencija za inhibiciju PDE5 oko 50% potencije matičnog molekula. N-demetil metabolit se dalje metaboliše, a njegovo terminalno poluvreme eliminacije je otprilike 4 sata. Kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom, koncentracije N-demetil metabolita u plazmi iznose približno 72% onih kod sildenafil nakon davanja doze 20 mg tri puta dnevno (što se prenosi na doprinos od 36% na farmakološko delovanje sildenafil). Naknadni uticaj na efikasnost je nepoznat.

Eliminacija

Ukupni klirens sildenafil iz organizma je 41 L/sat sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 3–5 sati. Posle bilo oralne ili intravenske primene, sildenafil se izlučuje pretežno u obliku metabolita fecesom (oko 80% primenjene oralne doze), a u manjem stepenu urinom (oko 13% primenjene oralne doze).

Farmakokinetika u posebnim grupama pacijenata

Stariji pacijenti

Zdravi stariji dobrovoljci (65 godina i stariji) imali su smanjeni klirens sildenafil, što je kao posledicu imalo povećanje koncentracije sildenafil i njegovog aktivnog N-demetil metabolita za oko 90% u poređenju sa zdravim mlađim dobrovoljcima (18–45 godina). Usled razlike u vezivanju za proteine plazme u zavisnosti od uzrasta, odgovarajuće povišenje koncentracije slobodnog sildenafil u plazmi bilo je oko 40%.

Insuficijencija bubrega

Kod dobrovoljaca sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina = 30–80 mL/min), farmakokinetika sildenafil nije bila promenjena posle primene jedne oralne doze od 50 mg. Kod dobrovoljaca sa teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min), klirens sildenafil je bio smanjen, što je dovelo do srednjeg povećanja vrednosti PIK i C_{max} od 100%, odnosno 88%, u poređenju sa vrednostima istih parametara kod dobrovoljaca odgovarajuće starosti, ali bez bubrežne insuficijencije. Pored toga, vrednosti za PIK i C_{max} N-desmetilovanog metabolita bile su

značajno povećane, za 200%, odnosno 79% kod ispitanika sa teškom insuficijencijom bubrega u odnosu na ispitanike sa normalnom funkcijom bubrega.

Insuficijencija jetre

Kod dobrovoljaca sa blagom i umerenom cirozom jetre (*Child–Pugh* A i B), klirens sildenafil bio je smanjen, što je dovelo do povećanja vrednosti PIK za 85%, a C_{max} za 47% u poređenju sa dobrovoljcima odgovarajuće starosti, ali bez insuficijencije jetre. Pored toga, vrednosti PIK i C_{max} N-demetil metabolita bile su značajno povećane, za 154% i 87%, kod ispitanika sa cirozom u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom jetre. Farmakokinetika sildenafil kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitivana.

Populaciona farmakokinetika

Kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom, prosečne koncentracije u stanju ravnoteže bile su 20-50% veće od istraživanog raspona doze od 20-80 mg tri puta dnevno, u odnosu na zdrave dobrovoljce. Došlo je do udvostručenja C_{min} u odnosu na zdrave dobrovoljce. Oba podatka ukazuju na niži klirens i/ili veću oralnu bioraspoloživost sildenafil kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom u poređenju sa zdravim dobrovoljcima.

Pedijatrijska populacija

Iz analize farmakokinetičkog profila sildenafil kod pacijenata koji su učestvovali u pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima, pokazalo se da je telesna masa dobar pokazatelj izloženosti leku kod dece. Dobijene vrednosti poluvremena eliminacije sildenafil u plazmi bile su u rasponu od 4,2 do 4,4 sata za telesnu masu u rasponu od 10 do 70 kg i nisu uočene razlike koje bi mogle biti od kliničkog značaja. Nakon jedne oralne doze sildenafil od 20 mg, procenjene vrednosti C_{max} iznosile su 49 nanograma/mL kod pacijenta telesne mase 70 kg, 104 nanograma/mL kod pacijenata telesne mase 20 kg i 165 nanograma/mL kod pacijenata telesne mase 10 kg. Procenjuje se da nakon jedne oralne doze sildenafil od 10 mg, C_{max} iznosi 24 nanograma/mL kod pacijenata telesne mase 70 kg, 53 nanograma/mL kod pacijenata telesne mase 20 kg i 85 nanograma/mL kod pacijenata telesne mase 10 kg. Procenjuje se da T_{max} iznosi približno jedan sat i da je skoro nezavisan od telesne mase.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Kod novorođenih pacova koji su prenatalno i postnatalno primali sildenafil od 60 mg/kg, primećeno je smanjenje brojnosti legla, manja težina mladunca prvog dana života, kao i smanjeno preživljavanje do četvrtog dana kod izloženosti leku u dozi koja je približno pedeset puta veća od one uobičajene kod ljudi (20 mg tri puta dnevno). U pretkliničkim studijama primećeni su efekti pri dozama dovoljno većim od maksimalnog nivoa izloženosti za ljude, ali su imali mali klinički značaj.

Kod životinja nije bilo neželjenih reakcija uz moguću povezanost sa kliničkom primenom, koje takođe nisu primećene u kliničkim ispitivanjima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- Laktoza-monohidrat
- Celuloza, mikrokristalna
- Hidroksipropilceluloza
- Kroskarmeloza-natrijum

- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Natrijum-stearilfumarat

Obloga (film) tablete:

- *Opadry II white 57U18539:*
Hipermeleza 2910 (E464);
Titan-dioksid (E171);
Polidekstroza FCC (E1200);
Talk;
Maltodekstrin;
Trigliceridi srednje dužine lanca.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. Čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister PVC/PVdC/Alu, u kome se nalazi po 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 9 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 90 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac,

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04833-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 24.5.2017
Datum poslednje obnove dozvole: 08.12.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2022.