

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Balcoga 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje sildenafilum 20 mg (jako citrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá, kulatá (průměr: 7,1 mm), bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým „20” na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Léčba dospělých pacientů trpících plicní arteriální hypertenzí třídy II a III podle klasifikace WHO s cílem zlepšit fyzickou zdatnost. Byla prokázána účinnost v léčbě primární plicní hypertenze a plicní hypertenze při onemocnění pojivových tkání.

Pediatrická populace

Léčba pediatrických pacientů ve věku 1 až 17 let s plicní arteriální hypertenzí. Účinnost ve smyslu zlepšení fyzické zdatnosti nebo plicní hemodynamiky byla prokázána u primární plicní hypertenze a plicní hypertenze při vrozené srdeční vadě (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu může zahájit a dále sledovat pouze lékař se zkušenostmi s léčbou plicní arteriální hypertenze. V případech zhoršení klinických funkcí navzdory léčbě sildenafilem je třeba zvážit jiné možnosti léčby.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka je 20 mg třikrát denně. Lékaři musí uvědomit pacienty, kteří zapomenou dávku sildenafilu užít, aby ji užili co nejdříve a poté v užívání pokračovali jako obvykle. Pacienti nesmí užít dvojitou dávku jako náhradu zapomenuté dávky.

Pediatrická populace (1 rok až 17 let)

U pediatrických pacientů ve věku 1 rok až 17 let je doporučená dávka u pacientů s hmotností ≤ 20 kg 10 mg třikrát denně a u pacientů s hmotností > 20 kg je 20 mg třikrát denně. Vyšší než doporučené dávky se pediatrickým pacientům s PAH podávat nesmí (viz rovněž body 4.4 a 5.1).

Tableta 20 mg se nesmí podat v případech, kdy je možné mladším pacientům podání 10 mg třikrát denně. K dispozici jsou jiné lékové formy k podání pacientům s hmotností ≤ 20 kg a jiným mladším pacientům, kteří nejsou schopni polykat tablety.

Použití u pacientů užívajících další léčivé přípravky

Obecně platí, že každé úpravě dávky musí předcházet pečlivé zhodnocení poměru přínosů a rizik. Při souběžném podání sildenafilu pacientům užívajícím inhibitory CYP3A4, jako je erythromycin nebo sachinavir, je nutno zvážit úpravu dávky směrem dolů na 20 mg dvakrát denně. Snížení dávky na 20 mg jednou denně se doporučuje při souběžném podání se silnějšími inhibitory CYP3A4, jako je klarithromycin, telithromycin a nefazodon. Ohledně použití sildenafilu s nejsilnějšími induktory CYP3A4 viz bod 4.3. Úpravy dávky sildenafilu mohou být potřebné při souběžném podávání s induktory CYP3A4 (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

Úpravy dávky nejsou u starších pacientů potřeba. Klinická účinnost, měřená porovnáním vzdálenosti 6minutové chůze, může být u starších pacientů nižší.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min), není úprava počáteční dávky potřebná. Pouze v případech, kdy není léčba dobře snášena, je po pečlivém vyhodnocení poměru přínosů a rizik potřeba zvážit úpravu dávky směrem dolů na 20 mg dvakrát denně.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre A a B) není úprava dávky při zahájení léčby potřeba. Pouze v případech, kdy není léčba dobře snášena, je třeba po pečlivém vyhodnocení poměru přínosů a rizik zvážit úpravu dávky směrem dolů na 20 mg dvakrát denně.

Sildenafil je u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre C) kontraindikován (viz bod 4.3).

Pediatrická populace (děti mladší 1 roku a novorozenci)

Kromě schválených indikací, sildenafil nesmí být používán u novorozenců s perzistující plicní hypertenzí, protože rizika převažují nad přínosy (viz bod 5.1). Bezpečnost a účinnost sildenafilu u jiných stavů u dětí mladších než 1 rok nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Ukončení léčby

Omezené údaje naznačují, že přerušení léčby sildenafilem není spojeno s opětovným zhoršením plicní arteriální hypertenze. Před ukončením léčby je však vhodné zvážit postupné snižování dávky, aby se

zabránilo případnému vzniku náhlého klinického zhoršení. Během období vysazování přípravku se doporučuje zesílené sledování pacienta.

Způsob podání

Sildenafil je určen pouze k perorálnímu podání. Tablety se užívají s odstupem přibližně 6 až 8 hodin, s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s látkami dodávajícími oxid dusnatý (jako je amylnitrit) nebo nitráty v jakékoli formě vzhledem k hypotenznímu účinku nitrátů (viz bod 5.1).

Současné podávání inhibitorů PDE5, včetně sildenafilu, se stimulatory guanylátcyklázy, jako je riocigvát, je kontraindikováno, protože může potenciálně vést k symptomatické hypotenzii (viz bod 4.5).

Kombinace s nejsilnějšími inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) (viz bod 4.5).

Pacienti, kteří v důsledku nearterické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) ztratili zrak u jednoho oka, bez ohledu na to, zda tato příhoda souvisela s předchozím užitím inhibitoru PDE5 či nikoli (viz bod 4.4).

Bezpečnost sildenafilu nebyla studována u následujících podskupin pacientů a jeho použití je proto kontraindikováno:

- závažná porucha funkce jater,
- nedávná cévní mozková příhoda nebo infarkt myokardu v anamnéze,
- závažná hypotenze (krevní tlak < 90/50 mmHg) na počátku léčby.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost sildenafilu u pacientů se závažnou plicní arteriální hypertenzí (funkční třída IV) nebyla stanovena. Pokud se klinická situace zhorší, je třeba zvážit léčbu doporučenou v závažné fázi onemocnění (např. epoprostenol) (viz bod 4.2). Poměr přínosů a rizik sildenafilu u pacientů s plicní arteriální hypertenzí funkční třídy I dle WHO nebyl stanoven.

Studie se sildenafilem byly prováděny u forem plicní arteriální hypertenze souvisejících s primární (idiopatickou), s onemocněním pojivové tkáně a PAH při vrozené srdeční vadě (viz bod 5.1). Použití sildenafilu u jiných forem PAH se nedoporučuje.

V dlouhodobé pediatrické rozšířené studii byl u pacientů, kteří užívali vyšší než doporučené dávky, pozorován zvýšený počet úmrtí. Proto se nesmí pediatrickým pacientům s PAH podávat vyšší než doporučené dávky (viz rovněž body 4.2 a 5.1).

Retinitis pigmentosa

Bezpečnost sildenafilu nebyla u pacientů se známou dědičnou degenerativní poruchou retiny, jako je *retinitis pigmentosa* (menšina těchto pacientů má dědičné poruchy fosfodiesterázy retiny) studována, a proto se jeho použití nedoporučuje.

Vazodilatační účinek

Při předepisování sildenafilu musí lékaři pečlivě zvážit, zda by pacienti s některými onemocněními nemohli být nepříznivě ovlivněni mírným až středně silným vazodilatačním účinkem sildenafilu, např. pacient s hypotenzí, dehydratací, se závažnou obstrukcí odtoku krve z levé komory nebo autonomní dysfunkcí (viz bod 4.4).

Kardiovaskulární rizikové faktory

Po uvedení sildenafilu na trh v indikaci léčby erektilní dysfunkce, byly v časové souvislosti s užitím sildenafilu hlášeny případy závažných kardiovaskulárních příhod včetně infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris, náhlé srdeční smrti, komorové arytmie, mozkového krvácení, tranzitorních ischemických atak, hypertenze a hypotenze. Většina z těchto pacientů, ale ne všichni, měla již dříve existující kardiovaskulární rizikové faktory. Řada hlášených příhod vznikla během nebo krátce po pohlavním styku a několik hlášených příhod vzniklo krátce po užití sildenafilu bez souvislosti se sexuální aktivitou. Není možné určit, zda tyto příhody souvisejí přímo s těmito nebo jinými faktory.

Priapismus

Sildenafil se u pacientů s anatomickými deformacemi penisu (jako je angulace, kavernózní fibróza či Peyronieova choroba) či u pacientů, kteří mají onemocnění predisponující k priapismu (jako je srpkovitá anémie, mnohočetný myelom či leukémie), musí používat opatrně.

Po uvedení přípravku na trh byla po užití sildenafilu hlášena protrahovaná erekce a priapismus. V případě erekce, která přetrvává déle než 4 hodiny, má pacient vyhledat okamžitou lékařskou pomoc. Pokud není priapismus okamžitě léčen, mohl by vést k poškození tkáně penisu a trvalé ztrátě potence (viz bod 4.8).

Vazookluzivní krize u pacientů se srpkovitou anémií

Sildenafil nesmí být podáván pacientům s plicní hypertenzí sekundární k srpkovité anémii. V klinických studiích byly u pacientů užívajících sildenafil častěji hlášeny příhody vazookluzivní krize než u pacientů užívajících placebo, což mělo za následek předčasné ukončení studie.

Účinky na zrak

V souvislosti s použitím sildenafilu i jiných inhibitorů PDE5 byly spontánně hlášeny případy poruchy zraku. V souvislosti s užitím sildenafilu i jiných inhibitorů PDE5 byly spontánně a z observační studie hlášeny případy vzácného onemocnění nearterické přední ischemické neuropatie optického nervu (viz bod 4.8). V případě náhlé poruchy zraku je nutné léčbu ihned ukončit a zvážit další možnosti léčby (viz bod 4.3).

Alfa-blokátory

Při podávání sildenafilu pacientům užívajícím alfa-blokátory se doporučuje opatrnost, protože u některých vnímavých pacientů může současné podávání vést k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.5). Aby se minimalizovala možnost vzniku posturální hypotenze, mají být pacienti, léčení alfa-

blokátory, před zahájením terapie sildenafilem hemodynamicky stabilní. Lékaři mají pacienty poučit, jak se zachovat v případě, že se objeví příznaky posturální hypotenze.

Krvácivé poruchy

Studie provedené na lidských krevních destičkách naznačují, že sildenafil *in vitro* zesiluje antiagregační účinky nitroprusidu sodného. Informace o bezpečnosti podávání sildenafilu pacientům s krvácivými poruchami či aktivním peptickým vředem nejsou k dispozici. Proto těmto pacientům má být sildenafil podáván pouze po pečlivém zvážení přínosů a rizik.

Antagonisté vitamínu K

U pacientů s plicní arteriální hypertenzí, zvláště u pacientů s plicní arteriální hypertenzí při onemocnění pojivové tkáně, existuje možnost zvýšení rizika krvácení, je-li sildenafil podán pacientům již užívajícím antagonistu vitamínu K.

Venookluzivní choroba

O použití sildenafilu u pacientů s plicní arteriální hypertenzí spojenou s plicní venookluzivní chorobou nejsou k dispozici žádné údaje. Při použití vazodilatačních přípravků (hlavně prostacyklinu) byly však u těchto pacientů hlášeny případy život ohrožujícího plicního edému. Pokud se tedy u pacientů s plicní arteriální hypertenzí po podání sildenafilu objeví příznaky plicního edému, je třeba vzít v úvahu přidruženou venookluzivní chorobu.

Používání sildenafilu s bosentanem

Účinnost sildenafilu u pacientů již léčených bosentanem nebyla jednoznačně prokázána (viz body 4.5 a 5.1).

Současné používání s jinými inhibitory PDE5

Bezpečnost a účinnost kombinace sildenafilu s jinými inhibitory PDE5 včetně Viagry, nebyla u pacientů s PAH hodnocena. Proto se případné použití těchto kombinací nedoporučuje (viz bod 4.5).

Přípravek Balcoga obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných přípravků na sildenafil

Studie *in vitro*

Metabolismus sildenafilu je zprostředkován převážně cytochromem P450 (CYP), izoformou 3A4 (hlavní cesta) a 2C9 (vedlejší cesta). Proto mohou inhibitory těchto izoenzymů snížit clearance sildenafilu a induktory těchto enzymů mohou jeho clearance zvýšit. Ohledně dávkovacích doporučení viz body 4.2 a 4.3.

Studie *in vivo*

Bylo hodnoceno souběžné podání p.o. sildenafilu a i.v. epoprostenolu (viz bod 4.8 a 5.1).

Účinnost a bezpečnost sildenafilu souběžně podávaného s jinou léčbou plicní arteriální hypertenze (např. ambrisentan, iloprost) nebyla v kontrolovaných studiích zjišťována. Proto je v případě souběžné léčby nutná opatrnost.

Bezpečnost a účinnost sildenafilu při souběžném podání s jinými inhibitory PDE5 nebyla u pacientů s plicní arteriální hypertenzí zjišťována (viz bod 4.4).

Populační farmakokinetická analýza dat z klinických studií plicní arteriální hypertenze ukázala snížení clearance sildenafilu a/nebo zvýšení perorální biologické dostupnosti, pokud byl sildenafil podáván spolu se substráty CYP3A4 či s kombinací substrátů CYP3A4 a beta-blokátorů. Tyto faktory byly jediné, které statisticky významně ovlivňovaly farmakokinetiku sildenafilu u pacientů s plicní hypertenzí. Expozice sildenafilu u pacientů užívajících substráty CYP3A4 či substráty CYP3A4 s beta-blokátory byla o 43, respektive o 66 % vyšší než u pacientů, kteří tuto skupinu léků neužívali. Expozice sildenafilu byla 5x vyšší při dávce 80 mg třikrát denně ve srovnání s expozicí při dávce 20 mg třikrát denně. Toto rozmezí koncentrací pokrývá vzestup expozice sildenafilu pozorovaný ve specificky navržených studiích lékových interakcí s inhibitory CYP3A4 (kromě nejsilnějších inhibitorů CYP3A4, např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir).

Předpoklad, že induktory CYP3A4 mají značný vliv na farmakokinetiku sildenafilu u pacientů s plicní arteriální hypertenzí, byl potvrzen v interakční studii *in vivo* s induktorem CYP3A4 bosentanem.

Současné podávání bosentanu (středně silný induktor CYP3A4, CYP2C9 a možná i CYP2C19) v dávce 125 mg dvakrát denně se sildenafilem v dávce 80 mg třikrát denně (při rovnovážném stavu) po dobu 6 dnů vedlo u zdravých dobrovolníků k 63% snížení AUC sildenafilu. Populační farmakokinetická analýza údajů o sildenafilu získaných u dospělých pacientů s PAH v klinických hodnoceních zahrnujících 12týdenní studii k zhodnocení účinnosti a bezpečnosti perorálně podávaného sildenafilu v dávce 20 mg třikrát denně, přidaného ke stabilní dávce bosentanu (62,5 mg až 125 mg dvakrát denně), ukázala snížení expozice sildenafilu při souběžném podávání s bosentanem podobné tomu, které bylo pozorováno u zdravých dobrovolníků (viz body 4.4 a 5.1).

Účinnost sildenafilu je třeba více monitorovat u pacientů, kteří souběžně užívají silné induktory CYP3A4, jako je karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, třezalka a rifampicin.

Současné podávání inhibitoru HIV proteázy ritonaviru, který je vysoce účinným inhibitorem P450, při rovnovážném stavu (500 mg dvakrát denně) a sildenafilu (100 mg, jedna dávka) vedlo k 300% (čtyřnásobnému) vzestupu C_{max} sildenafilu a 1000% (jedenáctinásobnému) vzestupu plasmatické AUC sildenafilu. Po 24 hodinách byly plasmatické hladiny sildenafilu stále přibližně 200 ng/ml, v porovnání s přibližně 5 ng/ml při podávání sildenafilu samotného. To je v souladu s výrazným účinkem ritonaviru na široké spektrum substrátů P450. Vzhledem k těmto výsledkům je současné podávání sildenafilu a ritonaviru pacientům s plicní arteriální hypertenzí kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné podávání inhibitoru HIV proteázy sachinaviru, což je inhibitor CYP3A4, při rovnovážném stavu (1200 mg třikrát denně) spolu se sildenafilem (100 mg, jedna dávka) vedlo ke 140% vzestupu C_{max} sildenafilu a 210% vzestupu AUC sildenafilu. Sildenafil neměl na farmakokinetiku sachinaviru žádný vliv. Ohledně dávkovacích doporučení, viz bod 4.2.

Pokud byla jednotlivá dávka 100 mg sildenafilu podána s erythromycinem, středně silným inhibitorem CYP3A4, při rovnovážném stavu (500 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů), došlo k 182% vzestupu systémové expozice sildenafilu (AUC). Ohledně dávkovacích doporučení viz bod 4.2. U zdravých mužských dobrovolníků nebyly známky vlivu azithromycinu (500 mg denně po dobu 3 dnů) na AUC, C_{max} , T_{max} , eliminační konstantu nebo následný poločas sildenafilu nebo jeho hlavních cirkulujících metabolitů pozorovány. Úprava dávek není potřebná. Cimetidin (800 mg), inhibitor cytochromu P450 a nespecifický inhibitor CYP3A4, způsoboval 56% vzestup plasmatických koncentrací sildenafilu, pokud byl podáván zdravým dobrovolníkům současně se sildenafilem v dávce 50 mg. Úprava dávek není potřebná.

Dá se předpokládat, že nejsilnější inhibitory CYP3A4, jako je ketokonazol a itraconazol, mají účinky podobné jako ritonavir (viz bod 4.3). U inhibitorů CYP3A4, jako je klarithromycin, telithromycin a nefazodon, se dá předpokládat, že mají účinky mezi účinkem ritonaviru a inhibitory CYP3A4, jako je sachinavir nebo erythromycin, počítá se se sedminásobným vzestupem expozice. Při užívání inhibitorů CYP3A4 se tedy doporučuje úprava dávkování (viz bod 4.2).

Populační farmakokinetická analýza u pacientů s plicní arteriální hypertenzí naznačuje, že souběžné podání beta-blokátorů v kombinaci se substráty CYP3A4 může ve srovnání s podáním substrátů CYP3A4 samotných vyústit v další vzestup expozice sildenafilu.

Grapefruitová šťáva je slabým inhibitorem metabolisme prostřednictvím CYP3A4 ve střevní stěně a může vést k mírnému vzestupu plasmatických hladin sildenafilu. Úprava dávek není nutná, nicméně souběžné podání sildenafilu a grapefruitové šťávy se nedoporučuje.

Jednotlivé dávky antacid (hydroxid hořečnatý/hydroxid hlinitý) neměly na biologickou dostupnost sildenafilu vliv.

Současné podávání perorální antikoncepce (ethinylestradiol 30 μ g a levonorgestrel 150 μ g) nemělo na farmakokinetiku sildenafilu žádný vliv.

Nikorandil je hybridní aktivátor draslíkových kanálů a nitrát. Vzhledem k nitrátové složce má potenciál k závažným interakcím se sildenafilem (viz bod 4.3).

Účinky sildenafilu na jiné přípravky

Studie in vitro

Sildenafil je slabým inhibitorem cytochromu P450, izoforem 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu$ M).

Data týkající se interakce sildenafilu a nespecifických inhibitorů fosfodiesterázy, jako je theofylin a dipyridamol, neexistují.

Studie in vivo

Při podání sildenafilu (50 mg) souběžně s tolbutamidem (250 mg) či warfarinem (40 mg), které jsou oba metabolizovány prostřednictvím CYP2C9, nebyly žádné interakce pozorovány.

Sildenafil neměl významný vliv na expozici atorvastatinu (AUC zvýšeno o 11 %), z čehož lze

usuzovat, že sildenafil nemá klinicky významný účinek na CYP3A4.

Žádné interakce nebyly pozorovány ani mezi sildenafilem (100 mg, jedna dávka) a acenokumarolem. Sildenafil (50 mg) nepotencoval prodloužení doby krvácení, způsobené kyselinou acetylsalicylovou (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nepotencoval hypotenzní účinky alkoholu u zdravých dobrovolníků s průměrnou maximální hladinou alkoholu v krvi 80 mg/dl.

Ve studii se zdravými dobrovolníky vedl sildenafil při rovnovážném stavu (80 mg třikrát denně) k 50% vzestupu AUC bosentanu (125 mg dvakrát denně). Populační farmakokinetická analýza údajů ze studie u dospělých pacientů s PAH na základní léčbě bosentanem (62,5 mg až 125 mg dvakrát denně) ukázala při souběžném podávání sildenafilu v ustáleném stavu (20 mg třikrát denně) vzestup AUC bosentanu v menším rozsahu (20 % (95% CI: 9,8 - 30,8), než bylo pozorováno u zdravých dobrovolníků při souběžném podávání s 80 mg sildenafilu třikrát denně (viz body 4.4 a 5.1).

Ve specifické studii interakcí, kde byl sildenafil (100 mg) podáván současně s amlodipinem u hypertenzních pacientů, došlo k přídatnému snížení systolického krevního tlaku vleže o 8 mmHg. Odpovídající přídatné snížení diastolického tlaku vleže bylo 7 mmHg. Tato přídatná snížení tlaku byla srovnatelná s podáním samotného sildenafilu zdravým dobrovolníkům.

Ve třech specifických studiích lékových interakcí byl pacientům s benigní hyperplazií prostaty (BPH) stabilizovaným na terapii doxazosinem podáván současně doxazosin (4 mg a 8 mg) a sildenafil (25 mg, 50 mg či 100 mg). V těchto studovaných populacích byl pozorován přídatný pokles systolického a diastolického krevního tlaku vleže průměrně o 7/7 mmHg, 9/5 mmHg a 8/4 mmHg v uvedeném pořadí a průměrný pokles krevního tlaku vestoje o 6/6 mmHg, 11/4 mmHg a 4/5 mmHg. Pokud se sildenafil a doxazosin podávaly současně pacientům stabilizovaným na léčbě doxazosinem, byly vzácně hlášeny případy pacientů, kteří měli epizody symptomatické posturální hypotenze. Tato hlášení zahrnovala závrať a točení hlavy, ale nikoliv synkopy. Současné podávání sildenafilu pacientům užívajícím alfablokátory může u některých vnímavých pacientů vést k symptomatické hypotenzii (viz bod 4.4).

Sildenafil (100 mg, jedna dávka) po ustavení rovnovážného stavu farmakokinetiku inhibitoru HIV proteázy sachinaviru, jenž je substrátem/inhibitorem CYP3A4, neovlivnil.

Ve shodě se známými účinky sildenafilu na metabolismus oxidu dusnatého/cyklického guanosin monofosfátu (cGMP) (viz bod 5.1) je sildenafil schopen zesilovat hypotenzní účinky nitrátů. Jeho současné užití s látkami schopnými uvolňovat oxid dusnatý nebo nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).

Riocigvát: Předklinické studie ukázaly aditivní systémový účinek při snižování krevního tlaku, pokud se inhibitory PDE5 kombinovaly s riocigvátém. V klinických studiích bylo prokázáno, že riocigvát zesiluje hypotenzní účinek inhibitorů PDE5. U sledované populace nebyl příznivý klinický účinek této kombinace prokázán. Současné užívání riocigvátu s PDE5 inhibitory, včetně sildenafilu, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Sildenafil nemá žádný klinicky významný dopad na plasmatické hladiny perorálních kontraceptiv

(ethinylestradiol 30 µg a levonorgestrel 150 µg).

Přidání jedné dávky sildenafilu ke kombinaci sakubitril/valsartan v rovnovážném stavu u pacientů s hypertenzí bylo spojeno s významně větším poklesem krevního tlaku v porovnání s podáváním samotné kombinace sakubitril/valsartan. Proto je potřeba postupovat opatrně při zahájení podávání sildenafilu u pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan.

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v plodném věku a antikoncepce u mužů i žen

Vzhledem k nedostatku údajů o účinku sildenafilu na těhotné ženy se jeho užívání u žen v plodném věku nedoporučuje, pokud nepoužívají vhodnou kontracepční metodu.

Těhotenství

Údaje týkající se použití sildenafilu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neukazují žádný přímý nebo nepřímý nežádoucí účinek na těhotenství a vývoj zárodku/plodu. Studie na zvířatech prokázaly toxicitu týkající se postnatálního vývoje (viz bod 5.3).

Vzhledem k nedostatku údajů by v případech, kdy to není nezbytné, nemá sildenafil těhotným ženám podáván.

Kojení

Nejsou k dispozici dostatečné a řádně kontrolované studie u kojících žen. Údaje získané od jedné kojící ženy naznačují, že sildenafil a jeho aktivní metabolit N-desmetylsildenafil jsou vylučovány do mateřského mléka ve velmi nízkých koncentracích. K nežádoucím příhodám u kojených dětí nejsou dostupné žádné klinické údaje, ale nepředpokládá se, že by přijaté množství způsobovalo nějaké nežádoucí účinky. Předepisující lékaři musí důkladně zvážit klinickou potřebu sildenafilu u matky a případné nežádoucí účinky na kojené dítě.

Fertilita

Neklinická data založená na běžných studiích fertility žádné riziko pro člověka neprokázala (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sildenafil má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Vzhledem k tomu, že byly v klinických studiích sildenafilu popsány závratě a poruchy zraku, pacienti by předtím, než budou řídit či používat stroje, měli být poučeni o tom, jak mohou být sildenafilem ovlivněni.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V pivotní, placebem kontrolované studii léčby plicní arteriální hypertenze sildenafilem, bylo randomizováno celkem 207 pacientů k léčbě sildenafilem v dávkách 20 mg, 40 mg a 80 mg třikrát denně a 70 pacientů k užívání placebo. Délka léčby byla 12 týdnů. Celková četnost přerušeni léčby ve skupině léčené sildenafilem v dávkách 20 mg, 40 mg a 80 mg třikrát denně byla 2,9, 3, resp. 8,5 %, ve srovnání s 2,9 % ve skupině užívající placebo. Z 277 pacientů, kteří dokončili léčbu v pivotní studii, jich 259 vstoupilo do rozšířené dlouhodobé studie. Byly podávány dávky do 80 mg třikrát denně (4násobně vyšší než doporučená dávka 20 mg třikrát denně) a po 3 letech dostávalo dávku sildenafilu 80 mg třikrát denně 87 % ze 183 pacientů.

V placebem kontrolované studii se sildenafilem, jako přídatnou léčbou k intravenózně podanému epoprostenolu v léčbě plicní arteriální hypertenze, bylo 134 pacientů léčeno sildenafilem (ve fixní titraci začínající na 20 mg s přechodem na 40 mg a posléze na 80 mg, třikrát denně, dle snášenlivosti) a epoprostenolem a 131 pacientů léčených placebem a epoprostenolem. Léčba trvala 16 týdnů. Celková četnost přerušeni léčby u pacientů léčených sildenafilem/epoprostenolem z důvodu nežádoucích účinků byla 5,2 % v porovnání s 10,7 % u pacientů užívajících placebo/epoprostenol. Nově hlášené nežádoucí účinky, které se objevily častěji u skupiny užívající sildenafil/epoprostenol, byly oční hyperemie, rozmazané vidění, ucpaný nos, noční pocení, bolesti zad a sucho v ústech. Známé nežádoucí účinky – bolesti hlavy, návaly, bolest končetin a otok - byly u pacientů léčených sildenafilem/epoprostenolem ve srovnání s pacienty léčenými placebem/epoprostenolem zaznamenány s vyšší četností. Ze všech subjektů, které dokončily původní studii, jich 242 vstoupilo do rozšířené dlouhodobé studie. Byly podávány dávky do 80 mg třikrát denně a po 3 letech dostávalo dávku sildenafilu 80 mg třikrát denně 68 % ze 133 pacientů.

Ve dvou placebem kontrolovaných studiích byly nežádoucí příhody všeobecně mírné až střední závažnosti. Nejčastějším nežádoucím účinkem při léčbě sildenafilem (10 % nebo více) v porovnání s placebem byly bolesti hlavy, návaly, dyspepsie, průjem a bolesti končetin.

Ve studii hodnotící účinky různých úrovní dávek sildenafilu byly bezpečnostní údaje pro sildenafil 20 mg 3x denně (doporučená dávka) a pro sildenafil 80 mg 3x denně (4násobně vyšší než doporučená dávka) v souladu se stanoveným bezpečnostním profilem sildenafilu v předchozích studiích PAH u dospělých.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V následující tabulce 1 jsou shrnuty nežádoucí účinky, které se vyskytly u > 1 % pacientů léčených sildenafilem a byly častější (rozdíl > 1 %) u sildenafilu v pivotní studii nebo v souboru kombinovaných dat získaných z placebem kontrolovaných studií léčby plicní arteriální hypertenze při dávkách 20, 40 a 80 mg třikrát denně. Jsou seřazeny podle skupin a frekvence (velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Hlášení z poregistračních zkušeností jsou uvedena kurzívou.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky sildenafilu z placebem kontrolovaných studií léčby PAH a ze sledování po uvedení přípravku na trh u dospělých

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek
--	-------------------------

(v.14.0)	
Infekce a infestace	
Časté	celulitida, chřipka, bronchitida, sinusitida, rinitida, gastroenteritida
Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	anémie
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	zadržování tekutin
Psychiatrické poruchy	
Časté	insomnie, úzkost
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	bolest hlavy
Časté	migréna, třes, parestézie, pálivé pocity, hypoestézie
Poruchy oka	
Časté	krvácení do sítnice, zhoršení zraku, rozmazané vidění, fotofobie, chromatopsie, cyanopsie, podráždění očí, oční hyperémie
Méně časté	snížená ostrost vidění, diplopie, abnormální pocity v oku
Není známo	<i>nearterická přední ischemická neuropatie optického nervu (NAION)*, retinální vaskulární okluze*, porucha zrakového pole*</i>
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	vertigo
Není známo	<i>náhlá ztráta sluchu</i>
Cévní poruchy	
Velmi časté	zarudnutí
Není známo	<i>hypotenze</i>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	epistaxe, kašel, ucpaný nos
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	průjem, dyspepsie
Časté	gastritida, gastroesofageální refluxní choroba, hemoroidy, abdominální distenze, sucho v ústech

Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté	alopecie, erytém, noční pocení
Není známo	vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Velmi časté	bolesti v končetinách
Časté	myalgie, bolesti v zádech
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	hematurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté	krvácení do penisu, hematospermie, gynekomastie
Není známo	<i>priapismus, zesílená erekce</i>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	pyrexie

* Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů užívajících sildenafil pro léčbu erektilní dysfunkce (MED).

Pediatrická populace

V placebem kontrolované studii sildenafilu u pacientů ve věku 1 rok až 17 let s plicní arteriální hypertenzí bylo léčeno celkem 174 pacientů třikrát denně buď nízkou dávkou (10 mg u pacientů s hmotností > 20 kg; žádný pacient s hmotností ≤ 20 kg neužíval nízkou dávkou), střední dávkou (10 mg u pacientů s hmotností ≥ 8 až 20 kg, 20 mg u pacientů s hmotností ≥ 20 až 45 kg, 40 mg u pacientů s hmotností > 45 kg) nebo vysokou dávkou (20 mg u pacientů s hmotností ≥ 8 až 20 kg, 40 mg u pacientů s hmotností ≥ 20 až 45 kg, 80 mg u pacientů s hmotností > 45 kg) sildenafilu a 60 pacientů dostávalo placebo.

Profil nežádoucích účinků pozorovaný v této pediatrické studii byl obecně shodný s profilem pozorovaným u dospělých (viz tabulka výše). Nejčastějšími nežádoucími účinky, které byly pozorovány (s četností ≥ 1 %) u pacientů léčených sildenafilem (kombinované dávky) s četností > 1 % oproti pacientům, kterým bylo podáváno placebo, byly horečka (11,5 %), infekce horních cest dýchacích (11,5 %), zvracení (10,9 %), zvýšená erekce (včetně spontánní erekce penisu u mužských subjektů) (9,0 %), nauzea (4,6 %), bronchitida (4,6 %), faryngitida (4,0 %), rinorea (3,4 %), pneumonie (2,9 %) a rinitida (2,9 %).

Celkem 220 z 234 pediatrických subjektů léčených v krátkodobé placebem kontrolované studii vstoupilo do dlouhodobé pokračující studie. Subjekty léčené sildenafilem pokračovaly ve stejném léčebném režimu, zatímco subjekty ze skupiny užívající v krátkodobé studii placebo byly náhodně nově zařazeny do skupiny léčené sildenafilem.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v průběhu trvání krátkodobé a dlouhodobé studie byly v zásadě obdobné jako nežádoucí účinky pozorované v krátkodobé studii. Nežádoucími účinky, které byly hlášeny u > 10 % z 229 subjektů léčených sildenafilem (kombinovaná skupina dávek, včetně 9 pacientů, kteří nepostoupili do dlouhodobé studie), byly infekce horních cest dýchacích (31 %), bolesti

hlavy (26 %), zvracení (22 %), bronchitida (20 %), faryngitida (18 %), pyrexie (17 %), průjem (15 %), chřipka (12 %) a epistaxe (12 %). Většina těchto nežádoucích účinků byla považována za mírné a středně závažné.

Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 94 (41 %) z 229 subjektů užívajících sildenafil. Z 94 subjektů, které nahlásily závažné nežádoucí účinky, bylo 14/55 (25,5 %) ve skupině užívající nízkou dávku, 35/74 (47,3 %) ve skupině užívající střední dávku a 45/100 (45 %) ve skupině užívající vysokou dávku. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které byly hlášeny s frekvencí ≥ 1 % u subjektů léčených sildenafilem (kombinovaná skupina dávek), byly pneumonie (7,4 %), srdeční selhání (5,2 %), plicní hypertenze (5,2 %), infekce horních cest dýchacích (3,1 %), pravostranné srdeční selhání (2,6 %), gastroenteritida (2,6 %), synkopa (2,2 %), bronchitida (2,2 %), bronchopneumonie (2,2 %), plicní arteriální hypertenze (2,2 %), bolesti na hrudi (1,7 %), zubní kaz (1,7 %), kardiogenní šok (1,3 %), virová gastroenteritida (1,3 %), infekce močového ústrojí (1,3 %).

Následující závažné nežádoucí účinky byly považovány za související s léčbou: enterokolitida, křeče, hypersenzitivita, stridor, hypoxie, neurosenzorická hluchota a komorová arytmie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Ve studiích jednotlivých dávek až do 800 mg u zdravých dobrovolníků byly nežádoucí účinky podobné těm, které byly pozorované při nižších dávkách, ale jejich míra výskytu a závažnost stoupala. Při jednotlivé dávce 200 mg byla incidence nežádoucích reakcí vzrůstající (bolest hlavy, zarudnutí, závratě, dyspepsie, otok nosní sliznice a porucha zraku).

V případě předávkování je vhodné zahájit podle potřeby standardní podpůrnou terapii. Renální dialýza clearance sildenafilu nezrychluje, protože je silně vázán na bílkoviny plasmy a močí se nevyklučuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologika, léčiva používaná při erektilní dysfunkci, ATC kód: G04BE03

Mechanismus účinku

Sildenafil je silným a selektivním inhibitorem cyklické guanosinmonofosfát (cGMP) specifické fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), což je enzym zodpovědný za degradaci cGMP. Enzym PDE5 je kromě

corpus cavernosum v penisu přítomen i ve svalovině plicních cév. Sildenafil tedy v hladkých svalech plicních cév zvyšuje hladinu cGMP a vede tak k jejich relaxaci. U pacientů s plicní arteriální hypertenzí to vede k selektivní vazodilataci plicního řečiště a v menší míře i k systémové vazodilataci.

Farmakodynamické účinky

Studie *in vitro* ukázaly, že sildenafil je selektivní k PDE5. Jeho účinek je mohutnější na PDE5 než na ostatní známé fosfodiesterázy. Ve srovnání s PDE6, která je zapojena do fototransdukční kaskády v sítnici, je selektivita k PDE5 10násobná. Selektivita oproti PDE1 je 80násobná a oproti PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 a 11 potom 700násobná. Sildenafil má především více jak 4000násobnou selektivitu k PDE5 než k PDE3, izoformě fosfodiesterázy specifické k cAMP, zapojené do kontroly srdeční kontraktility.

Sildenafil způsobuje mírný a přechodný pokles systémového krevního tlaku, který ve většině případů nemá klinické projevy. Po dlouhodobém podávání 80 mg třikrát denně pacientům se systémovou hypertenzí došlo k poklesu výchozích hodnot systolického a diastolického krevního tlaku vleže v průměru o 9,4, respektive 9,1 mmHg. Po dlouhodobém podávání 80 mg třikrát denně pacientům s plicní arteriální hypertenzí byly účinky na krevní tlak pozorovány menší (snížení systolického i diastolického tlaku o 2 mmHg). Při doporučené dávce 20 mg třikrát denně nebylo pozorováno snížení systolického ani diastolického tlaku. Jednotlivá perorální dávka sildenafilu do výše 100 mg neměla u zdravých dobrovolníků žádné klinicky významné účinky na EKG. Při chronickém dávkování 80 mg třikrát denně pacientům s plicní arteriální hypertenzí nebyly hlášeny žádné významné změny na EKG.

Ve studii zkoumající hemodynamický účinek jednotlivé dávky 100 mg sildenafilu u 14 pacientů se závažným onemocněním koronárních tepen (> 70% stenóza alespoň jedné koronární tepny) byl průměrný systolický a diastolický tlak v klidu v porovnání s výchozí hodnotou snížen o 7, respektive 6 %. Průměrný plicní systolický tlak byl snížen o 9 %. Sildenafil nevykazoval žádný účinek na srdeční výdej a nezhoršoval průtok zúženými koronárními tepnami.

U některých testovaných subjektů byla jednu hodinu po užití dávky 100 mg pozorována za použití Farnsworth-Munsellova testu se 100 odstíny mírná a přechodná porucha rozlišování barev (modrá/zelená), dvě hodiny po dávce nebyl žádný efekt patrný. Předpokládaný mechanismus této změny v rozlišení barev je spojen s inhibicí PDE6, která je zapojena do kaskády fototransdukce v retině. Sildenafil nemá vliv na zrakovou ostrost nebo vnímání kontrastu. V malé, placebem kontrolované studii pacientů s prokázanou makulární degenerací spojenou s raným věkem (n=9), nevykazoval sildenafil v jednotlivé dávce 100 mg významný vliv na provedené zrakové testy (zraková ostrost, Amslerova mřížka, rozlišení barev simulovaného semaforu, Humphreyho perimetr a fotostres).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost u dospělých pacientů s plicní arteriální hypertenzí (PAH)

U 278 pacientů s primární PAH, sekundární PAH při onemocnění pojivové tkáně a PAH po chirurgické korekci vrozené srdeční vady byla provedena randomizovaná dvojité zaslepená studie kontrolovaná placebem. Pacienti byli randomizováni do jedné ze čtyř skupin: placebo, 20 mg sildenafilu, 40 mg sildenafilu a 80 mg sildenafilu, v dávce třikrát denně. Z 278 randomizovaných pacientů 277 obdrželo alespoň jednu dávku studovaného léku. Studovaná populace se skládala z 68 (25 %) mužů a 209 (75 %) žen průměrného věku 49 let (rozmezí 18 až 81 let) s výchozí hodnotou 6minutového testu chůze v rozmezí 100 až 450 metrů včetně (průměr: 344 metrů). U 175 pacientů

(63 %) byla diagnostikována primární plicní hypertenze, u 84 (30 %) byla diagnostikována plicní arteriální hypertenze při onemocnění pojivové tkáně a u 18 (7 %) pacientů byla diagnostikována plicní arteriální hypertenze po chirurgické korekci vrozené srdeční vady. Většina pacientů měla třídu II dle WHO klasifikace (107/277, 39 %) nebo III (160/277, 58 %) s průměrnou výchozí vzdáleností 6minutové chůze 378, respektive 326 metrů; méně pacientů bylo se třídou I (1/277, 0,4 %) nebo IV (9/277, 3 %). Pacienti s ejekční frakcí levé komory < 45 % nebo indexem komorového zkrácení < 0,2 nebyli studováni.

Sildenafil (nebo placebo) byl přidán k výchozí terapii, která mohla zahrnovat kombinaci antikoagulace, digoxinu, blokátoru kalciového kanálu, diuretika nebo kyslíku. Užití prostacyklinu, prostacyklinových analogů a antagonistů endotelinových receptorů jako přídatné terapie nebylo dovoleno, a stejně tak nebylo dovoleno doplňování argininu. Pacienti, u kterých předtím selhala léčba bosentanem, byli ze studie vyloučeni.

Primárním kritériem hodnocení účinnosti byla změna hodnot vzdálenosti 6minutové chůze (6minute walk distance - 6MWD) oproti výchozímu stavu ve 12. týdnu. Statisticky významné prodloužení 6MWD bylo v porovnání s placebem pozorováno u všech tří dávkovacích schémat sildenafilu. Prodloužení 6MWD, korigované o placebo, bylo 45 metrů ($p < 0,0001$) u dávky sildenafilu 20 mg třikrát denně, 46 metrů ($p < 0,0001$) u dávky sildenafilu 40 mg třikrát denně a 50 metrů ($p < 0,0001$) u dávky sildenafilu 80 mg třikrát denně. Mezi dávkami sildenafilu nebyly žádné významné rozdíly v účinku. U pacientů s výchozí hodnotou 6MWD < 325 metrů byla pozorována zlepšená účinnost při použití vyšších dávek (o placebo korigované zlepšení o 58 metrů u dávky 20 mg třikrát denně, o 65 metrů u dávky 40 mg třikrát denně a o 87 metrů u dávky 80 mg třikrát denně).

Při analýze podle funkčních tříd WHO byl u skupiny užívající dávku 20 mg statisticky významný nárůst hodnoty 6MWD pozorován. U třídy II a třídy III byly pozorovány nárůsty (korigované o placebo) o 49 metrů ($p = 0,0007$), respektive o 45 metrů ($p = 0,0031$).

Zlepšení 6MWD bylo zřetelné po 4 týdnech léčby a tento účinek v 8. a 12. týdnu přetrvával. Výsledky byly u podskupin podle etiologie (primární PAH a PAH při onemocnění pojivové tkáně), funkční třídě dle WHO, pohlaví, rase, místu, průměrném plicním arteriálním tlaku (mPAP) a indexu plicní vaskulární rezistence (PVRI) všeobecně konzistentní.

Pacienti užívající všechny dávky sildenafilu dosáhli ve srovnání s těmi, kteří užívali placebo, statisticky významného snížení středního plicního arteriálního tlaku (mPAP) a plicní vaskulární rezistence (PVR). Účinky léčby korigované o placebo u mPAP byly -2,7 mmHg ($p=0,04$) u sildenafilu 20 mg třikrát denně, -3 mmHg ($p=0,01$) u sildenafilu 40 mg třikrát denně a -5,1 mmHg ($p=0,0001$) u sildenafilu 80 mg třikrát denně. Účinky léčby korigované o placebo u PVR byly -178 dyne.sec/cm² ($p=0,0051$) u sildenafilu 20 mg třikrát denně, -195 dyne.sec/cm² ($p=0,0017$) u sildenafilu 40 mg třikrát denně a -320 dyne.sec/cm² ($p < 0,0001$) u sildenafilu 80 mg třikrát denně. Ve 12. týdnu bylo u sildenafilu 20 mg, 40 mg, respektive 80 mg třikrát denně procentní snížení PVR (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) proporcčně větší než snížení systémové vaskulární rezistence (SVR) (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Vliv sildenafilu na mortalitu není znám.

Vyšší podíl pacientů léčených jednotlivými dávkami sildenafilu (tj. 28 %, 36 % resp. 42 % subjektů užívajících sildenafil v dávce 20 mg, 40 mg, respektive 80 mg třikrát denně) vykazoval ve 12. týdnu v

porovnání s placebem (7 %) zlepšení alespoň o jednu funkční třídu dle WHO. Poměr šancí (Odds ratio) byl 2,92 (p=0,0087), 4,32 (p=0,0004) a 5,75 (p < 0,0001).

Dlouhodobá data o přežití u dosud neléčených pacientů

Pacienti zařazení do pilotní studie měli možnost pokračovat v dlouhodobé rozšířené otevřené studii. Po 3 letech dostávalo 87 % pacientů dávku 80 mg třikrát denně. V pilotní studii bylo sildenafilem léčeno 207 pacientů, přičemž jejich dlouhodobý status přežití byl sledován po dobu nejméně 3 let. V této populaci byly odhady přežití dle Kaplan-Meierovy metody 96 % v prvním roce, 91 % v druhém roce a 82 % v třetím roce. Přežití u pacientů WHO funkční třídy II bylo při výchozích hodnotách 99 % v prvním roce, 91 % v druhém roce a 84 % v třetím roce a u pacientů WHO funkční třídy III bylo při výchozích hodnotách 94 % v prvním roce, 90 % v druhém roce a 81 % v třetím roce.

Účinnost u dospělých pacientů s PAH (v kombinaci s epoprostenolem)

U 276 pacientů s PAH, kteří byli stabilizováni na léčbě intravenózně podaným epoprostenolem, byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie. Mezi pacienty s PAH byli pacienti s primární PAH (212/267, 79 %) a PAH při onemocnění pojivových tkání (55/267, 21 %). Většina pacientů patřila podle výchozích hodnot WHO klasifikace do funkční třídy II (68/267, 26 %) nebo III (175/267, 66 %); méně pacientů patřilo do funkční třídy I (3/267, 1 %) nebo IV (16/267, 6 %); u minima pacientů (5/267, 2 %) WHO funkční třída nebyla známa. Pacienti byli randomizováni do skupiny užívající placebo nebo sildenafil (ve fixní titraci začínající na 20 mg s přechodem na 40 mg a posléze na 80 mg, třikrát denně, dle snášenlivosti) užívané v kombinaci s intravenózním epoprostenolem.

Primárním kritériem hodnocení účinnosti byla změna vzdálenosti 6minutové chůze od výchozích hodnot v 16. týdnu. V porovnání s placebem byl u sildenafilu zaznamenán statisticky významný příznivější účinek na vzdálenost při 6minutové chůzi. Byl zaznamenán, o hodnoty placebo korigovaný, průměrný nárůst vzdálenosti chůze o 26 metrů ve prospěch sildenafilu (95% interval spolehlivosti: 10,8; 41,2) (p=0,0009). U pacientů s výchozí hodnotou vzdálenosti chůze ≥ 325 metrů byl pozorován efekt léčby 38,4 metru ve prospěch sildenafilu; u pacientů s výchozí hodnotou vzdálenosti chůze < 325 metrů byl léčebný účinek 2,3 metru ve prospěch placebo. U pacientů s primární PAH byl efekt léčby 31,1 metru v porovnání se 7,7 metru u pacientů s PAH při onemocnění pojivových tkání. Rozdíl ve výsledcích mezi randomizovanými podskupinami mohl být vzhledem k omezené velikosti skupin náhodný.

Pacienti léčení sildenafilem dosáhli ve srovnání s pacienty dostávajícími placebo statisticky významného snížení středního tlaku v plicnici (mPAP = mean Pulmonary Arterial Pressure). Byl zaznamenán, o hodnoty placebo korigovaný, průměrný efekt léčby -3,9 mmHg ve prospěch sildenafilu (95% interval spolehlivosti: -5,7; -2,1) (p=0,0003). Doba do klinického zhoršení byla sekundárním kritériem hodnocení, definovaným jako doba od randomizace do výskytu prvních příhod klinického zhoršení (úmrtí, transplantace plic, zahájení léčby bosentanem nebo klinické zhoršení vyžadující změnu léčby epoprostenolem). Léčba sildenafilem významně prodlužuje dobu do klinického zhoršení PAH v porovnání s placebem (p=0,0074). Příhody klinického zhoršení zaznamenalo 23 subjektů ve skupině užívající placebo (17,6 %) v porovnání s 8 subjekty ve skupině léčené sildenafilem (6,0 %).

Dlouhodobá data o přežití ze základní studie s epoprostenolem

Pacienti zařazení do studie s přídatnou léčbou epoprostenolem, měli možnost pokračovat v dlouhodobé rozšířené otevřené studii. Po 3 letech dostávalo 68 % pacientů dávku 80 mg třikrát denně.

V původní studii bylo sildenafilem léčeno celkem 134 pacientů a jejich dlouhodobý status přežití byl hodnocen po nejméně 3 letech. V této populaci byly odhady přežití dle Kaplan-Meierovy metody po 1 roce 92 %, po 2 letech 81 % a po 3 letech 74 %.

Účinnost a bezpečnost u dospělých pacientů s PAH (při použití v kombinaci s bosentanem)

U 103 klinicky stabilních subjektů s PAH (funkční třída II a III dle WHO klasifikace), léčených bosentanem po dobu nejméně tří měsíců byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie. Mezi pacienty s PAH byli pacienti s primární PAH a PAH spojenou s onemocněním pojivové tkáně. Pacienti byli randomizováni do skupiny s placebem nebo sildenafilem (20 mg třikrát denně) v kombinaci s bosentanem (62,5 až 125 mg dvakrát denně). Primárním kritériem hodnocení účinnosti byla změna 6MWD ve 12. týdnu oproti výchozí hodnotě. Výsledky ukazují, že u 6MWD neexistuje žádný významný rozdíl v pozorované průměrné změně od výchozí hodnoty mezi sildenafilem 20 mg a placebem (13,62 metru (95% interval spolehlivosti: -3,89 až 31,12) oproti 14,08 metru (95% interval spolehlivosti: - 1,78 až 29,95)).

Byly pozorovány rozdíly v 6MWD mezi pacienty s primární PAH a PAH spojenou s onemocněním pojivové tkáně. U subjektů s primární PAH (67 subjektů) činila průměrná změna výchozí hodnoty 26,39 metru (95% interval spolehlivosti: 10,70 až 42,08) ve skupině se sildenafilem a 11,84 metru (95% interval spolehlivosti: -8,83 až 32,52) ve skupině s placebem. U subjektů s PAH spojenou s onemocněním pojivové tkáně (36 subjektů) však průměrná změna od výchozí hodnoty činila - 18,32 metru (95% interval spolehlivosti: -65,66 až 29,02) ve skupině se sildenafilem a 17,50 metru (95% interval spolehlivosti: -9,41 až 44,41) ve skupině s placebem.

Celkově byly nežádoucí příhody obecně u obou léčebných skupin (sildenafil plus bosentan oproti bosentanu samotnému) podobné a byly ve shodě se známým profilem bezpečnosti sildenafilu při použití v monoterapii (viz body 4.4 a 4.5).

Vliv na mortalitu u dospělých s PAH

Studie zkoumající vliv různých úrovní dávek sildenafilu na mortalitu u dospělých s PAH byla provedena poté, co bylo pozorováno vyšší riziko mortality u pediatrických pacientů užívajících vysokou dávku sildenafilu 3x denně na základě tělesné hmotnosti ve srovnání s pacienty užívajícími nižší dávku v dlouhodobém pokračovacím pediatrickém klinickém hodnocení (viz níže – Pediatrická populace - Plicní arteriální hypertenze - Údaje z dlouhodobého pokračování v léčbě).

Studie byla randomizovaná, dvojitě zaslepená s paralelními skupinami u 385 dospělých s PAH. Pacienti byli náhodně rozděleni v poměru 1 : 1 : 1 do jedné ze tří dávkových skupin (5 mg 3x denně (4krát nižší než doporučená dávka), 20 mg 3x denně (doporučená dávka) a 80 mg třikrát denně (4násobek doporučené dávky)). Celkově byla většina subjektů dosud neléčených PAH (83,4 %). U většiny subjektů byla etiologie PAH idiopatická (71,7 %). Nejběžnější funkční třídou WHO byla třída III (57,7 % subjektů). Všechny tři léčebné skupiny byly dobře vyvážené, pokud jde o výchozí demografické údaje o stratifikaci anamnézy léčby PAH a etiologii PAH, stejně jako o kategorie funkčních tříd WHO.

Míra mortality byla 26,4 % (n = 34) pro dávku 5 mg 3x denně, 19,5 % (n = 25) pro dávku 20 mg 3x denně a 14,8 % (n = 19) při dávce 80 mg 3x denně.

Pediatrická populace

Plicní arteriální hypertenze

V randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studii s paralelními skupinami s různými dávkami bylo léčeno 234 subjektů ve věku 1 rok až 17 let. Subjekty (38 % mužských a 62 % ženských subjektů) vážily ≥ 8 kg a trpěly primární plicní hypertenzí (PPH) [33 %], nebo PAH sekundární k vrozené srdeční vadě [levo-pravý zkrat 37 %, chirurgicky řešeno 30 %]. V této studii bylo 63 z 234 (27 %) pacientů mladších 7 let (nízká dávka sildenafilu = 2; střední dávka = 17; vysoká dávka = 28; placebo = 16) a 171 z 234 (73 %) pacientů bylo ve věku 7 let a starších (nízká dávka sildenafilu = 40; střední dávka = 38; vysoká dávka = 49; placebo = 44). Nejvíce subjektů mělo na začátku léčby funkční třídu dle WHO I (75/234, 32 %) nebo II (120/234, 51 %), méně pacientů mělo třídu III (35/234, 15 %) nebo IV (1/234, 0,4 %); u malého počtu pacientů nebyla třída známa (3/234, 1,3 %).

Pacienti dříve nebyli léčeni konkrétní léčbou PAH a ve studii nebylo povoleno užití prostacyklinu, analogů prostacyklinu a antagonistů endotelinového receptoru, ani náhrady argininu, nitrátů, alfa-blokátorů a silných inhibitorů CYP450 3A4.

Ve studii bylo primárním kritériem hodnocení účinnosti vyhodnocení účinnosti 16týdenní chronické léčby perorálně podaným sildenafilem u pediatrických subjektů zlepšit fyzickou zdatnost, měřenou kardiopulmonálním zátěžovým testem (CPET) u subjektů, které byly vývojově schopné test podstoupit (n= 115). Sekundárními kritérii hodnocení bylo hemodynamické sledování, vyhodnocení příznaků, měření funkční třídy dle WHO, změny doprovodné léčby a kvality života.

Subjekty byly alokovány do 1 ze 3 skupin léčených sildenafilem; nízké (10 mg), střední (10 až 40 mg) a vysoké (20 až 80 mg) dávky sildenafilu, podávané třikrát denně, nebo do skupiny užívající placebo. Konkrétní dávky podané v rámci skupiny byly závislé na tělesné hmotnosti (viz bod 4.8). Poměr subjektů užívajících podpůrnou léčbu před zahájením léčby (antikoagulancia, digoxin, blokátory kalciového kanálu, diuretika a/nebo kyslík) byl podobný v kombinované skupině léčené sildenafilem (47,7 %) a placebem (41,7 %).

Ve studii byla primárním kritériem hodnocení účinnosti procentní změna maximálního příjmu kyslíku (VO_2) korigovaná o placebo oproti výchozím hodnotám, měřená testem CPET ve skupinách užívajících kombinované dávky (Tabulka 2). Celkově bylo v testu CPET vyhodnoceno 106 z 234 subjektů (45 %), což zahrnovalo pacienty ≥ 7 let a vývojově schopné test podstoupit. Děti mladší 7 let (kombinovaná dávka sildenafilu = 47, placebo = 16) byly hodnoceny pouze podle sekundárních kritérií hodnocení. Průměrné hodnoty výchozího maximálního příjmu kyslíku (VO_2) byly ve všech skupinách léčených sildenafilem srovnatelné (17,37 až 18,03 ml/kg/min), a ve skupině užívající placebo byly mírně vyšší (20,02 ml/kg/min.). Výsledky hlavní analýzy (kombinované skupiny vs. placebo) nebyly statisticky významné ($p = 0,056$) (viz Tabulka 2). Odhadovaný rozdíl mezi střední dávkou sildenafilu a placebem byl 11,33 % (95% interval spolehlivosti: 1,72 až 20,94) (viz Tabulka 2).

Tabulka 2: o placebo upravená procentní změna výchozího maximálního příjmu kyslíku VO_2 podle aktivně léčené skupiny

Léčebná skupina	Odhadovaný rozdíl	95% interval spolehlivosti
Nízká dávka (n=24)	3,81	-6,11; 13,73

Střední dávka (n=26)	11,33	1,72; 20,94
Vysoká dávka (n=27)	7,98	-1,64; 17,60
Kombinované dávkové skupiny (n=77)	7,71	-0,19; 15,60

(p = 0,056)

n=29 u skupiny léčené placebem

Odhady podle ANCOVA s korekcí pro ostatní náhodné proměnné výchozího vrcholového VO₂, etiologie a tělesné hmotnosti skupin

Pomocí indexu plicní vaskulární rezistence (PVRI) a průměrného plicního arteriálního tlaku (mPAP) byla pozorována zlepšení závislá na velikosti podané dávky. Skupiny léčené střední a vysokou dávkou sildenafilu vykazovaly snížení PVRI oproti placebu, o 18 % (95% interval spolehlivosti: 2 až 32 %) resp. 27 % (95% interval spolehlivosti: 14 % až 39 %), zatímco skupina léčená nízkou dávkou nevykazovala oproti placebu významný rozdíl (rozdíl byl 2 %). Skupiny léčené střední a vysokou dávkou sildenafilu vykazovaly změny mPAP oproti výchozím hodnotám v porovnání s placebem, o -3,5 mmHg (95% interval spolehlivosti: -8,9; 1,9) resp. -7,3 mmHg (95% interval spolehlivosti: -12,4; -2,1), zatímco skupina léčená nízkou dávkou vykazovala pouze nevelký rozdíl nebo nevykazovala žádný rozdíl (rozdíl o 1,6 mmHg). Bylo pozorováno zlepšení srdečního indexu u všech skupin léčených sildenafilem, oproti placebu: 10 % u nízké, 4 % u střední a 15 % u vysoké dávky.

Významná zlepšení funkční třídy byla v porovnání s placebem prokázána pouze u subjektů léčených sildenafilem ve vysokých dávkách. Míra pravděpodobnosti (Odds ratio) u nízké, střední a vysoké dávky v porovnání s placebem byl 0,6 (95% interval spolehlivosti: 0,18, 2,01), 2,25 (95% interval spolehlivosti: 0,75;6,69), respektive 4,52 (95% interval spolehlivosti: 1,56; 13,10).

Údaje z dlouhodobého pokračování v léčbě

Celkem 220 z 234 pediatrických subjektů léčených v krátkodobé placebem kontrolované studii vstoupilo do dlouhodobé pokračující studie. Subjekty ze skupiny užívající v krátkodobé studii placebo byly náhodně nově zařazeny do skupiny léčené sildenafilem; subjekty s hmotností ≤ 20 kg byly zařazeny do skupin užívajících střední nebo vysokou dávku (v poměru 1 : 1), zatímco subjekty s hmotností > 20 kg byly zařazeny do skupin užívajících nízkou, střední nebo vysokou dávku (v poměru 1 : 1 : 1). Z celkem 229 subjektů užívajících sildenafil, bylo do skupin užívajících nízkou, střední, respektive vysokou dávku zařazeno 55, 74, respektive 100 subjektů. V krátkodobé i dlouhodobé studii se celková doba léčby od dvojitého zaslepení u jednotlivých subjektů pohybovala od 3 do 3129 dní. Ve skupině léčené sildenafilem byla střední doba léčby sildenafilem 1696 dní (vyjma 5 subjektů, které po dvojitém zaslepení dostávaly placebo a nebyly léčeny v dlouhodobé pokračující studii).

Odhad přežití ve 3. roce dle Kaplan-Meierovy metody u pacientů s výchozí tělesnou hmotností > 20 kg byl 94 % ve skupině s nízkou dávkou, 93 % ve skupině se střední dávkou a 85 % ve skupině s vysokou dávkou; u pacientů s výchozí tělesnou hmotností ≤ 20 kg byl 94 % ve skupině se střední dávkou a 93 % ve skupině s vysokou dávkou (viz body 4.4 a 4.8).

V průběhu studie bylo hlášeno celkem 42 případů úmrtí, ať již během podávání léčby nebo během následného sledování přežití. K 37 případům úmrtí došlo dříve, než bylo Data Monitoring Committee u subjektů rozhodnuto o snížení titrace na nižší dávkování na základě pozorované nerovnováhy v parametru mortality s rostoucími dávkami sildenafilu. Mezi těmito 37 případy úmrtí byly počty (%) případů úmrtí ve skupinách s nízkou, střední, resp. vysokou dávkou sildenafilu 5/55 (9,1 %), 10/74

(13,5 %), respektive 22/100 (22 %). Následně bylo hlášeno dalších 5 případů úmrtí. Příčiny úmrtí byly typické pro pacienty s PAH. Vyšší než doporučené dávky se nesmí pediatrickým pacientům s PAH podávat (viz body 4.2 a 4.4).

Po 1 roce od zahájení placebem kontrolované studie byl zjišťován maximální VO₂. Ze subjektů léčených sildenafilem vývojově schopných podstoupit test CPET nevykázalo od zahájení léčby sildenafilem 59 ze 114 (52 %) žádné zhoršení maximálního VO₂. Podobně při hodnocení po roce léčby 191 z 229 subjektů (83 %) užívajících sildenafil buď udrželo, nebo zlepšilo svou funkční třídu dle WHO.

Perzistující plicní hypertenze novorozenců

V randomizované, dvojitě slepé, dvouramenné, placebem kontrolované studii s paralelními skupinami bylo hodnoceno 59 novorozenců s perzistující plicní hypertenzí (PPHN) nebo hypoxickým respiračním selháním (HRF) nebo s rizikem PPHN s oxygenačním indexem (OI) > 15 a < 60. Primárním cílem bylo hodnocení účinnosti a bezpečnosti i.v. podaného sildenafilu v kombinaci s inhalačně podaným oxidem dusnatým (iNO) v porovnání se samostatně podaným iNO. Dalšími přidruženými primárními cílovými parametry byly míra selhání léčby, definovaná jako potřeba další léčby cílené na PPHN, potřeba extrakorporeální membránové oxygenace (ECMO) nebo úmrtí v průběhu studie; a trvání léčby iNO po zahájení i.v. podávání studijní medikace u pacientů bez selhání léčby. Rozdíl v selhání léčby nebyl mezi léčebnými skupinami statisticky významný (27,6 % u skupiny iNO + i.v. sildenafil vs. 20,0 % u skupiny iNO + placebo). U pacientů bez selhání léčby bylo v obou léčebných skupinách průměrné trvání léčby iNO po zahájení i.v. podávání studijní medikace stejné, přibližně 4,1 den.

Ve skupině léčené iNO + i.v. sildenafil byly hlášeny nežádoucí příhody vyvolané léčbou u 22 (75,9 %) pacientů a závažné nežádoucí příhody u 7 (24,1 %) pacientů; ve skupině léčené iNO + placebo byly hlášeny nežádoucí příhody vyvolané léčbou u 19 (63,3 %) pacientů a závažné nežádoucí příhody u 2 (6,7 %) pacientů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami vyvolanými léčbou ve skupině léčené iNO + i.v. sildenafil byly hypotenze (8 [27,6 %] pacientů), hypokalémie (7 [24,1 %] pacientů), anémie a abstinenční syndrom (4 [13,8 %] pacienti u každé) a bradykardie (3 [10,3 %] pacienti) a ve skupině léčené iNO + placebo pneumotorax (4 [13,3 %] pacienti), anémie, edém, hyperbilirubinémie, zvýšení hladiny C-reaktivního proteinu a hypotenze (3 [10,0 %] pacienti u každé) (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Sildenafil se rychle vstřebává. Maximálních pozorovaných plasmatických hladin se po perorálním podání nalačno dosahuje během 30 až 120 minut (medián 60 minut). Průměrná absolutní perorální biologická dostupnost je 41 % (rozmezí 25 až 63 %). Po perorálním podávání sildenafilu třikrát denně stoupá AUC a C_{max} v rozsahu dávek 20 až 40 mg úměrně dávce. Po perorální dávce 80 mg třikrát denně byl pozorován o něco vyšší než proporcí vzestup plasmatických hladin. U pacientů s plicní arteriální hypertenzí je perorální biologická dostupnost sildenafilu po podání dávky 80 mg třikrát denně v porovnání s nižšími dávkami průměrně o 43 % vyšší (90% interval spolehlivosti: 27 až 60 %).

Pokud se sildenafil užívá s jídlem, je rychlost absorpce snížena, s průměrným zpožděním T_{max} o 60 minut a průměrným poklesem C_{max} o 29 %, stupeň absorpce ale nebyl významně ovlivněn (AUC snížena o 11 %).

Distribuce

Průměrný distribuční objem v rovnovážném stavu sildenafilu je 105 litrů, což svědčí pro distribuci do tkání. Po perorální dávce 20 mg třikrát denně jsou průměrné maximální plasmatické hladiny sildenafilu v rovnovážném stavu přibližně 113 ng/ml. Sildenafil a jeho hlavní cirkulující N-demetylovaný metabolit se váží na plasmatické bílkoviny přibližně z 96 %. Vazba na bílkoviny plasmasy je na celkové koncentraci léčiva nezávislá.

Biotransformace

Sildenafil se odstraňuje především jaterními mikrosomálními izoenzymy CYP3A4 (hlavní cesta) a CYP2C9 (vedlejší cesta). Hlavní cirkulující metabolit vzniká N-demetylací sildenafilu. Tento metabolit má profil fosfodiesterázové aktivity podobný sildenafilu a *in vitro* účinek na PDE5 ve srovnání s mateřskou látkou přibližně 50%. N-demetylovaný metabolit je dále metabolizován s terminálním poločasem přibližně 4 hodiny. U pacientů s plicní arteriální hypertenzí při dávkování 20 mg třikrát denně dosahují plasmatické koncentrace N-demetylovaného metabolitu přibližně 72 % koncentrací sildenafilu (to představuje 36% podíl na farmakologických účincích sildenafilu). Následný vliv na účinnost není znám.

Eliminace

Celková tělesná clearance sildenafilu je 41 l/hod s výsledným konečným poločasem 3 až 5 hodin. Po perorálním nebo intravenózním podání se sildenafil vylučuje ve formě metabolitů převážně ve stolici (přibližně 80 % podané perorální dávky) a v menší míře močí (přibližně 13 % podané perorální dávky).

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti

Zdraví starší dobrovolníci (65 let a více) vykazovali sníženou clearance sildenafilu, což v porovnání s mladšími zdravými dobrovolníky (18-45 let) vedlo k vyšším plasmatickým hladinám sildenafilu a jeho aktivního N-demetylovaného metabolitu přibližně o 90 %. Vzhledem k věkovým rozdílům ve vazbě na plasmatické bílkoviny byl odpovídající vzestup plasmatických koncentrací volného sildenafilu přibližně 40%.

Renální insuficience

U dobrovolníků s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu = 30 až 80 ml/min) nebyla farmakokinetika sildenafilu po podání jednotlivé 50mg dávky změněna. U dobrovolníků s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) byla clearance sildenafilu snížena, což ve srovnání s věkově odpovídajícími dobrovolníky bez poruchy funkce ledvin vedlo k průměrnému vzestupu AUC a C_{max} o 100, respektive o 88 %. Navíc byly u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin významně zvýšeny hodnoty AUC a C_{max} N-demetylovaného metabolitu o 200, respektive o 79 %.

Jaterní insuficience

U dobrovolníků s mírnou až střední jaterní cirhózou (Child-Pughovo skóre A a B) byla clearance sildenafilu snížena, což ve srovnání s dobrovolníky odpovídajícího věku bez poruchy funkce jater vedlo k vzestupu AUC (85 %) a C_{\max} (47 %). Navíc byly v porovnání se subjekty s normální jaterní funkcí u subjektů s cirhózou hodnoty AUC a C_{\max} N-demetylovaného metabolitu výrazně zvýšené, a to o 154, respektive o 87 %. Farmakokinetika sildenafilu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyla studována.

Populační farmakokinetika

Průměrné koncentrace v rovnovážném stavu byly u pacientů s plicní arteriální hypertenzí v rozsahu studovaných dávek 20 až 80 mg třikrát denně ve srovnání se zdravými dobrovolníky o 20 až 50 % vyšší. C_{\min} byla ve srovnání se zdravými dobrovolníky dvojnásobná. Tyto závěry naznačují nižší clearance a/nebo vyšší perorální biologickou dostupnost sildenafilu u pacientů s plicní arteriální hypertenzí ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

Pediatriká populace

Na základě analýzy farmakokinetického profilu sildenafilu u pacientů zahrnutých v pediatrikách klinických studiích se tělesná hmotnost ukázala být u dětí dobrým prediktorem expozice léčivu. Hodnoty poločasů plasmatických koncentrací sildenafilu jsou při tělesné hmotnosti 10 až 70 kg odhadovány na 4,2 až 4,4 hodiny, přičemž nevykazovaly žádný rozdíl, který by mohl být klinicky významný. C_{\max} po jednorázovém podání 20 mg sildenafilu p.o. byla odhadnuta na 49 ng/ml u pacienta vážícího 70 kg, 104 ng/ml u pacienta vážícího 20 kg a 165 ng/ml u pacienta vážícího 10 kg. C_{\max} po jednorázovém podání 10 mg sildenafilu p.o. byla odhadnuta na 24 ng/ml u pacienta vážícího 70 kg, 53 ng/ml u pacienta vážícího 20 kg a 85 ng/ml u pacienta vážícího 10 kg. T_{\max} byl odhadnut na přibližně 1 hodinu a byl téměř nezávislý na tělesné hmotnosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje, získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, toxicity při reprodukci a vývoje, žádné zvláštní riziko pro člověka neodhalily.

U mláďat potkanů, která byla pre- a postnatálně léčena sildenafilem v dávce 60 mg/kg, byla při expozici přibližně 50x vyšší než je očekávaná expozice u člověka při dávce 20 mg třikrát denně, pozorována snížená velikost vrhu, nižší hmotnost mláďat v den narození a snížené přežití po 4 dnech. Účinky v neklinických studiích byly pozorovány při expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

U zvířat nebyly při klinicky relevantních expozicích pozorovány žádné nežádoucí účinky, potenciálně klinicky významné, které by rovněž nebyly pozorovány v klinických studiích.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza

Hydrogenfosforečnan vápenatý
Sodná sůl kroskarmelosy
Kopovidon
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 4000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Aclar/Al blistry.

Velikosti balení: 30, 90, 100, 150, 300 a vícečetná balení obsahující 300 (2 balení po 150 a 3 balení po 100) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Pikrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO(A)

83/494/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 11. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 3. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 9. 2024