

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Балкога 20 mg филмирани таблетки
Balcoga 20 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg силденафил (*sildenafil*) (като цитрат) (*as citrate*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла, кръгла (диаметър: 7,1 mm), двойноизпъкнала филмирана таблетка с гравирани надпис „20” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Лечение на възрастни пациенти с белодробна артериална хипертония, функционален клас II и III по класификацията на СЗО, с цел подобряване на функционалния капацитет. Доказана е ефикасност при първична белодробна хипертония и белодробна хипертония, свързана със заболявания на съединителната тъкан.

Педиатрична популация

Лечение на педиатрични пациенти на възраст от 1 до 17 години с белодробна артериална хипертония. Демонстрирана е ефикасност по отношение на подобряване на функционалния капацитет или белодробната хемодинамика при първична белодробна хипертония и белодробна хипертония, свързана с вродени сърдечни заболявания (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и мониторирано само от лекар с клиничен опит в лечението на белодробна артериална хипертония. В случай на клинично влошаване въпреки лечението със силденафил, трябва да бъдат обсъдени алтернативни терапевтични подходи.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза е 20 mg три пъти дневно. Лекарите трябва да посъветват пациентите, които са пропуснали прием на силденафил, да приемат дозата при първа възможност и след това да продължат обичайния прием. Пациентите не трябва да приемат двойна доза, за да компенсират пропуснатата доза.

Педиатрична популация (от 1 до 17 години)

За педиатрични пациенти на възраст от 1 до 17 години препоръчителната доза при тегло < 20 kg е 10 mg три пъти дневно, а при пациенти с тегло > 20 kg - 20 mg три пъти дневно. При

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160386
Разрешение №	
ВГ/МА/МР -	63668 / 06-10-2023
Одобрение №	



педиатрични пациенти с БАХ не трябва да се прилагат по-високи от препоръчителните дози (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Таблетката от 20 mg не трябва да се използва в случай, когато 10 mg три пъти дневно се прилага при по-млади пациенти. Други лекарствени форми са налични за прилагане при пациенти ≤ 20 kg и други по-млади пациенти, които не са способни да поглъщат таблетки.

Пациенти, приемащи други лекарствени продукти

По принцип всяко адаптиране на дозата трябва да се прави само след внимателна оценка на съотношението полза/риск. При пациенти, които вече приемат СУР3А4 инхибитори, като еритромицин или саквинавир, трябва да се обмисли намаляване на дозата до 20 mg два пъти дневно при едновременно прилагане на силденафил. В случай на едновременно приложение с по-мощни СУР3А4 инхибитори, като кларитромицин, телитромицин и нефазодон, е препоръчително понижаване на дозата до 20 mg веднъж дневно. Относно употребата на силденафил с най-мощните инхибитори на СУР3А4, вижте точка 4.3. Може да се наложи корекция на дозата на силденафил при едновременно приложение с СУР3А4 индуктори (вж. точка 4.5).

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

При пациенти в старческа възраст не са необходими корекции на дозата. Възможно е клиничната ефикасност, измерена чрез изминатото разстояние по време на теста с 6-минутно ходене, да бъде по-малка при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречна недостатъчност, включително тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min), не са необходими корекции на началната доза. Корекция към по-ниска доза от 20 mg два пъти дневно трябва да се обсъди след внимателна оценка на съотношението полза/риск, само при липса на добра поносимост към лечението.

Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробна недостатъчност (клас А и В по Child-Pugh) не се изискват корекции на началната доза. Корекция към по-ниска доза от 20 mg два пъти дневно трябва да се обсъди след внимателна оценка на съотношението полза/риск, само при липса на добра поносимост към лечението.

Силденафил е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (клас С по Child-Pugh) (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация (деца под 1 година и новородени)

Силденафил не трябва да се използва при новородени с персистираща белодробна хипертония на новороденото извън одобрените показания, тъй като рисковете превишават ползите (вж. точка 5.1). Безопасността и ефикасността на силденафил при други заболявания при деца на възраст под 1 година не са установени. Липсват данни.

Прекратяване на лечението

Ограничени данни показват, че внезапното прекратяване на лечението със силденафил не е свързано с *ребаунд* влошаване на белодробната артериална хипертония. Все пак, за да се избегне евентуалното настъпване на рязко клинично влошаване след прекратяване на лечението, трябва да се има предвид постепенно намаляване на дозата. Препоръчва се интензивно наблюдение през периода на прекратяване на лечението.

Начин на приложение

Само за перорално приложение. Таблетките трябва да бъдат приемани през интервал от около 6-8 часа, със или без храна.



4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно прилагане с донори на азотен оксид (като амилнитрит) или нитрати под всякаква форма поради хипотензивни ефекти на нитратите (вж. точка 5.1).

Едновременното прилагане на PDE5 инхибитори, включително силденафил, с гуанилатциклазни стимулатори, като риоцигуат, е противопоказано, тъй като може да доведе до симптоматична хипотония (вж. точка 4.5).

Комбиниране с най-мощните инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир) (вж. точка 4.5).

Пациенти, които имат загуба на зрението на едното око поради неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НАИОН), независимо дали този епизод е свързан с предходен прием PDE5 инхибитор (вж. точка 4.4).

Безопасността на силденафил не е проучена и следователно употребата му е противопоказана при следните подгрупи пациенти:

- тежка чернодробна недостатъчност;
- анамнеза за скорошен инсулт или миокарден инфаркт;
- тежка хипотония (артериално налягане < 90/50 mmHg) при започване на лечението.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефикасността на силденафил не е установена при пациенти с тежка белодробна артериална хипертония (функционален клас IV). При влошаване на клиничното състояние трябва да се обсъди приложение на лекарства, които се препоръчват в напреднал стадий на заболяването (напр. епопростенол) (вж. точка 4.2). Съотношението полза/риск на силденафил не е установено при пациенти с функционален клас I по класификацията на СЗО на белодробната артериална хипертония.

Проведени са проучвания със силденафил при форми на белодробна артериална хипертония, свързани с първична (идиопатична) БАХ, със заболявания на съединителната тъкан или дължащи се на вродено сърдечно заболяване (вж. точка 5.1). Употребата на силденафил при други форми на БАХ не се препоръчва.

В дългосрочното продължение на педиатрично проучване е наблюдавана повишена смъртност при пациенти, приемали по-високи от препоръчителните дози. Поради това дози, по-високи от препоръчителните, не трябва да се прилагат при педиатрични пациенти с БАХ (вж. също точки 4.2 и 5.1).

Пигментозен ретинит

Безопасността на силденафил не е проучена при пациенти с установени наследствени дегенеративни заболявания на ретината, като *retinitis pigmentosa* (малък дял от тези пациенти имат генетични нарушения на ретинните фосфодиестерази) и следователно употребата на силденафил не се препоръчва.

Съдоразширяващо действие

При предписване на силденафил, лекарите трябва внимателно да преценят дали пациенти с някои подлежащи състояния биха могли да се повлияят неблагоприятно от леките до умерени съдоразширяващи ефекти на силденафил, например пациенти с хипотония, дехидратация, тежка обструкция на левокамерния изходен тракт или нарушена функция на вегетативната нервна система (вж. точка 4.4).



Сърдечно-съдови рискови фактори

През постмаркетинговия период при употреба на силденафил от пациенти с еректилна дисфункция се съобщава за сериозни сърдечно-съдови събития, включително миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия, внезапна сърдечна смърт, камерна аритмия, мозъчно-съдов кръвоизлив, преходна исхемична атака, хипертония и хипотония, съвпадащи по време с употребата на силденафил. Повечето, но не всички, от тези пациенти са имали предшестващи сърдечно-съдови рискови фактори. Много от съобщаваните инциденти са настъпили по време или скоро след полов акт, а малка част от тях – скоро след употребата на силденафил, без връзка със сексуална дейност. Не е възможно да се определи дали тези инциденти са пряко свързани с тези или с други фактори.

Приапизъм

Силденафил трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти с анатомична деформация на пениса (като ангулация, кавернозна фиброза или болест на Лейрони) или при пациенти със заболявания, предразполагащи към приапизъм (като сърповидноклетъчна анемия, множествен миелом или левкемия).

През постмаркетинговия период има съобщения за продължителна ерекция и приапизъм при прием на силденафил. В случай на ерекция, която продължава повече от 4 часа, пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ. Ако приапизмът не се лекува незабавно, би могло да се стигне до увреждане на тъканите на пениса и трайна загуба на потентност (вж. точка 4.8).

Вазооклузивни кризи при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия

Силденафил не трябва да се използва при пациенти с вторична белодробна хипертония при сърповидно-клетъчна анемия. В едно клинично проучване събития, свързани с вазооклузивни кризи, изискващи хоспитализиране, са съобщавани по-често при пациенти на лечение със силденафил, отколкото при приемащи плацебо, което е довело до предсрочно прекратяване на това проучване.

Зрителни събития

Случаи на зрителни нарушения са съобщавани спонтанно във връзка с прием на силденафил и други PDE5 инхибитори. Случаи на неартериитна предна исхемична оптична невропатия - рядко състояние, са съобщавани спонтанно и в обсервационно проучване във връзка с прием на силденафил и други PDE5 инхибитори (вж. точка 4.8). В случай на внезапно зрително нарушение, лечението трябва да бъде преустановено незабавно и да се обмисли алтернативно лечение (вж. точка 4.3).

Алфа-блокери

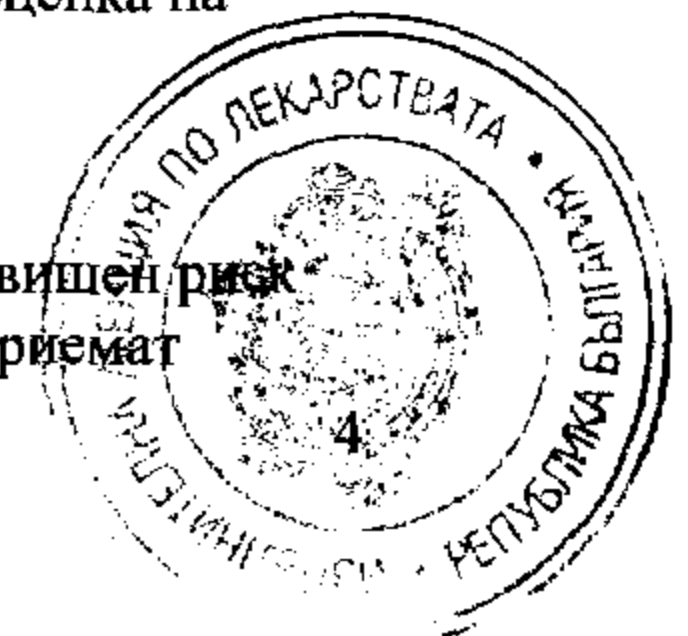
Препоръчва се повишено внимание, когато силденафил се прилага при пациенти на лечение с алфа-блокери, тъй като едновременното приложение може да доведе до симптоматична хипотония при чувствителни индивиди (вж. точка 4.5). За намаляване до минимум на риска от развитие на ортостатична хипотония пациентите трябва да бъдат хемодинамично стабилни при лечение с алфа-блокери преди започване на лечение със силденафил. Лекарите трябва да посъветват пациентите какво да правят, ако възникнат симптоми на ортостатична хипотония.

Нарушения на кръвосъсирването

Изследвания с човешки тромбоцити показват, че силденафил потенцира антиагрегантния ефект на натриев нитропрусид *in vitro*. Липсва информация за безопасността на приложение на силденафил при пациенти с хеморагична диатеза или активна пептична язва. Следователно, силденафил трябва да бъде прилаган при такива пациенти само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.

Антагонисти на витамин К

При пациенти с белодробна артериална хипертония съществува възможност за повишен риск от кървене, когато лечение със силденафил се започне при пациенти, които вече приемат



антагонисти на витамин К, в частност при пациенти с белодробна артериална хипертония вследствие на системни заболявания на съединителната тъкан.

Венооклузивна болест

Липсват данни за силденафил при пациенти с белодробна хипертония, свързана с белодробна венооклузивна болест. Въпреки това има съобщения за отделни случаи на животозастрашаващ белодробен оток при употреба на вазодилататори (главно простациклин) при такива пациенти. Следователно, ако след приложение на силденафил при пациенти с белодробна хипертония се проявят белези на белодробен оток, трябва да се обсъди възможността за наличие на придружаваща венооклузивна болест.

Употреба на силденафил с бозентан

Ефикасността на силденафил при пациенти, приемащи лечение с бозентан, не е категорично доказана (вж. точки 4.5 и 5.1).

Едновременна употреба с други PDE5 инхибитори

Безопасността и ефикасността на силденафил при едновременно приложение с друг PDE5 инхибитор не са проучени при пациенти с БАХ и подобна комбинирана употреба не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Балкога съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху силденафил

Проучвания *in vitro*

Метаболизмът на силденафил се осъществява главно от изоформи 3A4 (главен път) и 2C9 (второстепенен път) на цитохром P450 (CYP). По тази причина инхибиторите на тези изоензими могат да намалят клирънса на силденафил, а индукторите на тези ензими могат да увеличат клирънса на силденафил. За препоръки относно дозировката, вижте точки 4.2 и 4.3.

Проучвания *in vivo*

Направена е оценка на едновременното прилагане на силденафил перорално и епопростенол интравенозно (вж. точки 4.8 и 5.1).

Ефикасността и безопасността на силденафил, приложен едновременно с друго лечение за белодробна артериална хипертония (напр. амбрисентан, илопрост), не са проучвани в контролирани клинични изпитвания. Затова се препоръчва повишено внимание в случай на едновременно приложение.

Безопасността и ефикасността на силденафил, приложен едновременно с други PDE5 инхибитори, не са проучвани при пациенти с белодробна артериална хипертония (вж. точка 4.4).

Популационният фармакокинетичен анализ на данните от клинични проучвания при белодробна артериална хипертония показва намаление на клирънса на силденафил и/или нарастване на пероралната бионаличност при едновременно приложение със субстрати на CYP3A4 и комбинация от субстрати на CYP3A4 и бета-блокери. Те са единствените фактори със статистически значимо влияние върху фармакокинетиката на силденафил при пациенти с белодробна артериална хипертония. Експозицията на силденафил при пациенти, приемащи субстрати на CYP3A4 и субстрати на CYP3A4 плюс бета-блокери, е съответно с 43% и 66% по-голяма в сравнение с пациенти, които не приемат лекарства от тези класове. Експозицията на силденафил е 5 пъти по-висока при доза 80 mg три пъти дневно в сравнение с експозицията при доза 20 mg три пъти дневно. Този диапазон на концентрация обхваща нарастването на



експозицията на силденафил, наблюдавана при проучвания със специфичен дизайн за лекарствено взаимодействие с инхибитори на CYP3A4 (с изключение на най-мощните инхибитори на CYP3A4, като кетоназол, итраконазол, ритонавир).

Индукторите на CYP3A4 изглежда оказват значително влияние върху фармакокинетиката на силденафил при пациенти с белодробна артериална хипертония, което е потвърдено в проучването на лекарствени взаимодействия *in vivo*, проведено с индуктора на CYP3A4 бозентан.

Едновременното приложение на бозентан (умерен индуктор на CYP3A4, CYP2C9 и вероятно на CYP2C19) 125 mg два пъти дневно със силденафил 80 mg три пъти на ден (в стационарно състояние), прилагани едновременно в продължение на 6 дни при здрави доброволци води до 63% понижение на AUC на силденафил. Популационен фармакокинетичен анализ на данните за силденафил при възрастни с БАХ от клинични проучвания, включващо 12-седмично проучване за оценка на ефикасността и безопасността на перорален силденафил 20 mg три пъти дневно, при добавянето му към бозентан в постоянна дозировка (62,5 mg – 125 mg два пъти дневно) показва намаляване на експозицията на силденафил при едновременно прилагане с бозентан, подобно на това, наблюдавано при здрави доброволци (вж. точки 4.4 и 5.1).

Ефикасността на силденафил трябва да бъде внимателно мониторирана при пациенти, приемащи едновременно и мощни индуктори на CYP3A4, като карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, жълт кантарион и рифампицин.

Едновременното приложение на HIV-протеазния инхибитор ритонавир, който е много мощен инхибитор на P450 в стационарно състояние (500 mg два пъти дневно) и силденафил (еднократна доза от 100 mg) води до 300% (4-кратно) увеличение на C_{max} на силденафил и 1000 % (11-кратно) увеличение на плазмената AUC на силденафил. Към 24^{та} час плазмените концентрации на силденафил са все още приблизително 200 ng/ml в сравнение със стойностите от приблизително 5 ng/ml при самостоятелно приложение на силденафил. Това съответства на изразените ефекти на ритонавир върху широк кръг от субстрати на P450. Въз основа на тези фармакокинетични ефекти, едновременното приложение на силденафил и ритонавир е противопоказано при пациенти с белодробна артериална хипертония (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на HIV-протеазния инхибитор саквинавир, инхибитор на CYP3A4, в стационарно състояние (1200 mg три пъти дневно) и силденафил (еднократна доза от 100 mg) води до увеличение на C_{max} на силденафил със 140%, а на AUC на силденафил с 210%. Силденафил не оказва никакво действие върху фармакокинетиката на саквинавир. За препоръки относно дозировката, вижте точка 4.2.

Когато еднократна доза от 100 mg силденафил е приложена с еритромицин, умерен инхибитор на CYP3A4, в стационарно състояние (500 mg два пъти дневно за 5 дни) настъпва увеличение със 182% на системната експозиция на силденафил (AUC). За препоръки за приложение вижте точка 4.2. При здрави доброволци от мъжки пол не са открити данни за ефект на азитромицин (500 mg дневно за 3 дни) върху AUC, C_{max} , T_{max} , елиминационната скоростна константа или последващия полуживот на силденафил или неговите главни метаболити в циркулацията. Не се изисква адаптиране на дозата. Циметидин (800 mg), инхибитор на цитохром P450 и неспецифичен CYP3A4 инхибитор, предизвиква увеличение с 56% на плазмените концентрации на силденафил при едновременно приложение със силденафил (50 mg) при здрави доброволци. Не се изисква корекция на дозата.

Би трябвало да се очаква, че най-мощните инхибитори на CYP3A4, като кетоназол и итраконазол, ще окажат ефекти, подобни на ритонавир (вж. точка 4.3). Очаква се инхибитори на CYP3A4, като кларитромицин, телитромицин и нефазодон, да имат ефект между този на ритонавир и инхибитори на CYP3A4, като саквинавир или еритромицин, като се предвижда многократно увеличение на експозицията. Следователно, при употребата на инхибитори на CYP3A4 се препоръчва корекция на дозата (вж. точка 4.2).



Популационният фармакокинетичен анализ при пациенти с белодробна артериална хипертония показва, че едновременното приложение на бета-блокери в комбинация със субстрати на CYP3A4 може да доведе до допълнително нарастване на експозицията на силденафил в сравнение със самостоятелното приложение на субстрати на CYP3A4.

Сокът от грейпфрут е слаб инхибитор на чревния метаболизъм на CYP3A4 и може да доведе до леко увеличение на плазмените концентрации на силденафил. Не се изисква адаптиране на дозата, но едновременната употреба на силденафил и сок от грейпфрут не се препоръчва.

Еднократни дози антиацидни средства (магнезиев хидроксид/алуминиев хидроксид) не са повлияли бионаличността на силденафил.

Едновременното приложение на перорални контрацептивни средства (етинилестрадиол 30 µg и левоноргестрел 150 µg) не са променили фармакокинетиката на силденафил.

Никорандил е хибрид между активатор на калиевите канали и нитрат. Поради нитратната си компонента, той носи риск от сериозно взаимодействие със силденафил (вж. точка 4.3).

Ефект на силденафил върху лекарствените продукти

Проучвания *in vitro*

Силденафил е слаб инхибитор на изоформи 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 на цитохром P450 (IC₅₀ > 150 M).

Липсват данни за взаимодействия на силденафил и неспецифични фосфодиестеразни инхибитори, като теофилин или дипиридамола.

Проучвания *in vivo*

При едновременно приложение на силденафил (50 mg) и толбутамид (250 mg) или варфарин (40 mg), които се метаболизират от CYP2C9, не са отчетени значими взаимодействия.

Силденафил не показва значим ефект върху експозицията на аторвастатин (AUC нараства с 11%), което показва, че силденафил няма клинично значим ефект върху CYP3A4.

Не са наблюдавани взаимодействия между силденафил (100 mg еднократна доза) и аценокумарол. Силденафил (50 mg) не е увеличил удължаването на времето на кървене, предизвикано от ацетилсалицилова киселина (150 mg).

Силденафил (50 mg) не потенцира хипотензивните ефекти на алкохола при здрави доброволци със средни максимални концентрации на алкохол в кръвта от 80 mg/dl.

В проучване при здрави доброволци силденафил в стационарно състояние (80 mg три пъти дневно) е довел до увеличение с 50% на AUC на бозентан (125 mg два пъти дневно). Популационен фармакокинетичен анализ на данните от проучване при възрастни пациенти с БАХ на основно лечение с бозентан (62,5 mg – 125 mg два пъти дневно) показва повишаване (20% (95% ДИ: 9,8 – 30,8)) на AUC на бозентан, приложен със силденафил в стационарно състояние (20 mg три пъти дневно), което е в по-малка степен, отколкото наблюдаваното при здрави доброволци, когато е прилаган едновременно със силденафил 80 mg три пъти дневно (вж. точки 4.4 и 5.1).

В специално проучване за взаимодействия, при което силденафил (100 mg) е приложен едновременно с амлодипин при хипертензивни пациенти, е настъпило допълнително понижаване на систолното артериално налягане, измерено в легнало положение, с 8 mm Hg. Съответното допълнително понижаване на диастолното артериално налягане, измерено в легнало положение, е 7 mm Hg. Това допълнително понижаване на артериалното налягане е



сходно по величина с намалението, наблюдавано след самостоятелно приложение на силденафил при здрави доброволци.

В три специфични проучвания на лекарствените взаимодействия алфа-блокерт доксазозин (4 mg и 8 mg) и силденафил (25 mg, 50 mg или 100 mg) са приложени едновременно при пациенти с доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП), стабилизирани на лечение с доксазозин. В тези проучвания популации е наблюдавано средно допълнително понижаване на систолното и диастолно артериално налягане в легнало положение, съответно със 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg и 8/4 mm Hg, и средно допълнително понижаване на артериалното налягане в изправено положение, съответно с 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg и 4/5 mm Hg. Когато силденафил и доксазозин са приложени едновременно при пациенти, стабилизирани на лечение с доксазозин, случаите с клинично проявена ортостатична хипотония не са чести. Тези случаи са включвали замаяност и световъртеж, но не и синкоп. Едновременното приложение на силденафил при пациенти, провеждащи лечение с алфа-блокери, може да доведе до клинично проявена хипотония при чувствителни индивиди (вж. точка 4.4).

Силденафил (100 mg еднократна доза) не е повлиял фармакокинетиката в стационарно състояние на инхибитора на HIV протеазата саквинавир, който е субстрат/инхибитор на CYP3A4.

В съответствие с познатите му ефекти върху метаболизма на азотния оксид/цГМФ (вж. точка 5.1) е показано, че силденафил потенцира хипотензивните ефекти на нитратите и следователно, едновременното му приложение с донори на азотен оксид или нитрати под каквато и да е форма е противопоказано (вж. точка 4.3).

Риоцигуат: Предклинични проучвания показват допълнителен ефект на понижаване на системното артериално налягане, когато PDE5 инхибитори се комбинират с риоцигуат. В клинични проучвания е доказано, че риоцигуат потенцира хипотензивните ефекти на PDE5 инхибиторите. Няма данни за благоприятен клиничен ефект на комбинацията в проучваната популация. Едновременната употреба на риоцигуат с PDE5 инхибитори, включително силденафил, е противопоказана (вж. точка 4.3).

Силденафил не оказва клинично значимо въздействие върху плазмените нива на пероралните контрацептиви (етинилестрадиол 30 µg и левоноргестрел 150 µg).

Добавянето на единична доза силденафил към сакубитрил/валсартан в стационарно състояние при пациенти с хипертония се свързва със значително по-голямо понижаване на кръвното налягане в сравнение с приложението на сакубитрил/валсартан самостоятелно. Поради това трябва да се обърща особено внимание, когато силденафил се започва при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан.

Педиатрична популация

Проучвания на взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал и контрацепция при мъже и жени

Поради липса на данни за ефекта на силденафил при бременни жени, силденафил не се препоръчва при жени с детероден потенциал, освен ако не се използват подходящи мерки за контрацепция.

Бременност

Липсват данни за употреба на силденафил при бременни жени. Проучванията при животни не са показали преки или непреки вредни ефекти върху бременността и ембрионалното/феталното развитие. Проучванията при животни са показали токсичност по отношение на постнаталното развитие (вж. точка 5.3).



Поради липса на данни, силденафил не трябва да се прилага при бременни жени, освен при строги показания.

Кърмене

Не са налични адекватни и добре контролирани проучвания при кърмещи жени. Данни, получени от една кърмеща жена показват, че силденафил и неговия активен метаболит N-дезметилсилденафил, се екскретират в кърмата в много малки количества. Не са налични клинични данни относно нежеланите реакции при кърмените деца, но не се очаква количествата постъпили по алиментарен път да предизвикат някакви нежелани реакции. Предписващият лекар трябва внимателно да оцени клиничната необходимост от силденафил за майката и потенциалните нежелани реакции за кърмачето.

Фертилитет

Неклиничните данни от конвенционалните проучвания на фертилитета не показват особен риск за хората (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Силденафил повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Тъй като в клинични проучвания със силденафил се съобщава за замаяност и нарушено зрение, преди шофиране или работа с машини, пациентите трябва да бъдат информирани по какъв начин може да им повлияе силденафил.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В основно плацебо-контролирано проучване на силденафил при белодробна артериална хипертония общо 207 пациенти са рандомизирани и лекувани с дози 20 mg, 40 mg или 80 mg силденафил три пъти дневно, а 70 пациенти са рандомизирани на плацебо. Продължителността на лечението е 12 седмици. Общата честота на прекратяване при пациенти, лекувани със силденафил в дози 20 mg, 40 mg или 80 mg три пъти дневно е съответно 2,9%, 3,0% и 8,5%, в сравнение с 2,9% при плацебо. От 277 участници, лекувани в основното проучване, 259 са включени в дългосрочно продължение на проучването. Прилагани са дози до 80 mg три пъти дневно (четирикратно по-големи от препоръчителната доза от 20 mg три пъти дневно) и след 3 години 87% от 183 пациенти на проучваното лечение, са приемали силденафил 80 mg три пъти дневно.

В плацебо-контролирано проучване на силденафил като допълнение към интравенозно прилаган епопростенол при белодробна артериална хипертония общо 134 пациенти са лекувани със силденафил (при фиксирано титриране, започващо от 20 mg до 40 mg и след това 80 mg три пъти на ден според поносимостта) и епопростенол и 131 пациенти са лекувани с плацебо и епопростенол. Продължителността на лечението е 16 седмици. Общата честота на прекъсване при пациентите, лекувани със силденафил/епопростенол, поради нежелани събития е 5,2% в сравнение с 10,7% при пациентите, лекувани с плацебо/епопростенол. Наскоро съобщените нежелани реакции, които възникват по-често при групата, лекувана със силденафил/епопростенол, са очна хиперемия, замъглено зрение, назална конгестия, нощни изпотявания, болка в гърба и сухота в устата. Известните нежелани реакции главоболие, зачервяване, болка в крайниците и оток са наблюдавани с по-голяма честота при пациентите, лекувани със силденафил/епопростенол, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо/епопростенол. От участниците, завършили първоначалното проучване, 242 са включени в дългосрочното продължение на проучването. Прилагани са дози до 80 mg три пъти дневно и след 3 години 68% от 133 пациенти на проучваното лечение са приемали силденафил 80 mg три пъти дневно.



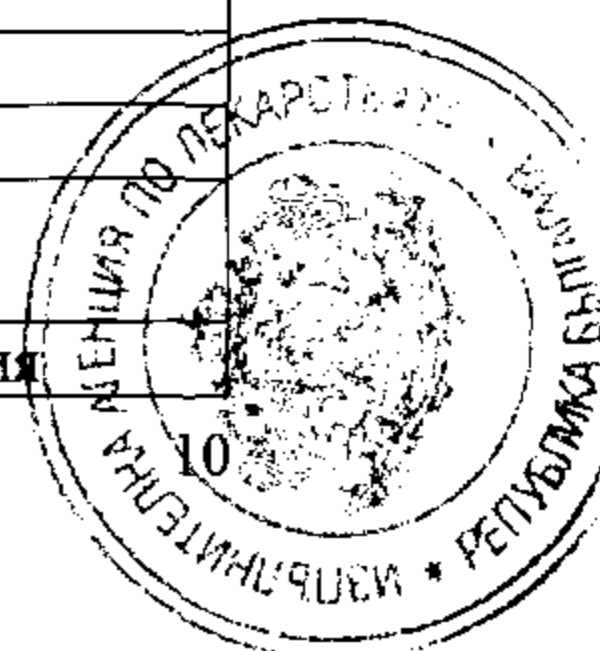
В двете плацебо-контролирани проучвания нежеланите събития са като цяло леки до умерени по тежест. Най-често съобщаваните нежелани реакции (10% или повече) при силденафил спрямо плацебо са главоболие, зачервяване, диспепсия, диария и болки в крайниците.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, които са настъпили при > 1 % от пациентите, лекувани със силденафил и са по-чести (> 1 % разлика) при силденафил в основното проучване или в комбинираните данни за силденафил от двете плацебо-контролирани проучвания при белодробна артериална хипертония в дози от 20, 40 и 80 mg три пъти дневно, са изброени в таблицата по-долу и групирани по клас и честота: (много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Съобщенията от постмаркетинговия период са посочени в курсив.

MedDRA системо-органен клас	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	
Чести	целулит, грип, бронхит, синусит, ринит, гастроентерит
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	анемия
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	задръжка на течности
Психични нарушения	
Чести	безсъние, тревожност
Нарушения на нервната система	
Много чести	главоболие
Чести	мигрена, тремор, парестезия, усещане за парене, хипоестезия
Нарушения на очите	
Чести	кръвоизлив в ретината, зрително нарушение, замъглено виждане, фотофобия, хроматопсия, цианопсия, очно дразнене, очна хиперемия
Нечести	намалена зрителна острота, диплопия, абнормно усещане в окото
С неизвестна честота	<i>неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НАИОН)*, ретинна съдова оклузия*, дефект в зрителното поле*</i>
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести	вертиго
С неизвестна честота	<i>внезапна загуба на слуха</i>
Съдови нарушения	
Много чести	зачервяване
С неизвестна честота	<i>хипотония</i>
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	епистаксис, кашлица, назална конгестия



Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	диария, диспепсия
Чести	гастрит, гастроэзофагеална рефлуксна болест, хемороиди, раздуване на корема, сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	алопеция, еритем, нощни изпотявания
С неизвестна честота	обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	болка в крайниците
Чести	миалгия, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	хематурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	кръвоизлив в пениса, хемоспермия, гинекомастия
С неизвестна честота	приапизъм, повишена ерекция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	пирексия

*Тези нежелани лекарствени събития/реакции са съобщавани при пациенти, приемащи силденафил за лечение на еректилна дисфункция при мъже (МЕД).

Педиатрична популация

В плацебо-контролирано проучване на силденафил при пациенти на възраст от 1 до 17 години с белодробна артериална хипертония общо 174 пациенти са били лекувани със силденафил по схеми три пъти дневно с ниска доза (10 mg при пациенти > 20 kg; няма пациенти ≤ 20 kg приемали ниската доза), средна доза (10 mg при пациенти ≥ 8-20 kg; 20 mg при пациенти ≥ 20-45 kg; 40 mg при пациенти > 45 kg) или висока доза (20 mg при пациенти ≥ 8-20 kg; 40 mg при пациенти ≥ 20-45 kg; 80 mg при пациенти > 45 kg) и 60 са били лекувани с плацебо.

Профилът на нежеланите реакции, установен в това педиатрично проучване, най-общо съответства на този при възрастни (вж. таблицата по-горе). Най-честите нежелани реакции, които се появяват (с честота ≥ 1 %) при пациентите на силденафил (комбинирани дози) и с честота > 1 % спрямо пациентите на плацебо, са били повишена температура, инфекция на горните дихателни пътища (всяка по 11,5%), повръщане (10,9%), повишена ерекция (включително спонтанни ерекции при участниците от мъжки пол) (9,0%), гадене, бронхит (всяка по 4,6%), фарингит (4,0%), ринорея (3,4%), пневмония и ринит (всяка по 2,9%).

От 234 педиатрични пациенти, лекувани в краткосрочното, плацебо-контролирано проучване, 220 пациенти са включени в дългосрочното продължение на проучването. Пациентите на активна терапия със силденафил продължават със същата схема на лечение, докато тези в плацебо групата в краткосрочното проучване са рандомизирани на лечение със силденафил.

Най-честите нежелани реакции, съобщени по време на краткосрочното и дългосрочното проучване, като цяло са подобни на тези, наблюдавани в краткосрочното проучване. Нежелани реакции, съобщени при >10% от 229 пациенти, лекувани със силденафил (група с комбинирана доза, включително 9 пациенти, които не са продължили в дългосрочното проучване), са инфекция на горни дихателни пътища (31%), главоболие (26%), повръщане (22%), бронхит



(20%), фарингит (18%), пирексия (17%), диария (15%) и грип, епистаксис (по 12% всяка). Повечето от тези нежелани реакции са оценени като леки до умерени по тежест.

Сериозни нежелани събития са съобщени при 94 (41%) от 229 пациенти, получаващи силденафил. От 94 пациенти, съобщили сериозно нежелано събитие, 14/55 (25,5%) пациенти са били в групата с ниска доза, 35/74 (47,3%) – в групата със средна доза, и 45/100 (45%) – в групата с висока доза. Най-честите сериозни нежелани събития, които са настъпили с честота $\geq 1\%$ при пациентите на силденафил (комбинирани дози), са пневмония (7,4%), сърдечна недостатъчност, белодробна хипертония (всяко по 5,2%), инфекция на горни дихателни пътища (3,1%), деснокамерна сърдечна недостатъчност, гастроентерит (всяко по 2,6%), синкоп, бронхит, бронхопневмония, белодробна артериална хипертония (всяко по 2,2%), гръдна болка, зъбен кариес (всяко по 1,7%) и кардиогенен шок, вирусен гастроентерит, инфекция на пикочните пътища (всяко по 1,3%).

Следните сериозни нежелани събития са оценени като свързани с лечението: ентероколит, гърчове, свръхчувствителност, стридор, хипоксия, невросензорна глухота и камерна аритмия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

В проучвания с еднократни дози до 800 mg при здрави доброволци нежеланите реакции са подобни на тези, наблюдавани при по-ниски дози, но честотата и тежестта им са повишени. При еднократна доза от 200 mg честотата на нежеланите реакции (главоболие, зачервяване, замаяност, диспепсия, назална конгестия и нарушено зрение) е повишена.

В случай на предозиране трябва да бъдат приложени необходимите стандартни поддържащи мерки. Не се очаква бъбречната диализа да ускори клирънса, тъй като силденафил се свързва във висока степен с плазмените протеини и не се елиминира с урината.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Урологични средства; лекарства, използвани при еректилна дисфункция, АТС код: G04BE03

Механизъм на действие

Силденафил е мощен и селективен инхибитор на цикличен гуанозин монофосфат (цГМФ) - специфичната фосфодиестераза тип 5 (PDE5), ензимът, отговорен за разграждането на цГМФ. Освен, че този ензим присъства в *corpus cavernosum* на пениса, PDE5 налице и в белодробните съдове. Вследствие на това силденафил увеличава количеството цГМФ вътре в гладкомускулните клетки на белодробните съдове, което води до тяхната релаксация. При пациенти с белодробна артериална хипертония това може да доведе до вазодилатация на белодробното съдово русло и в по-малка степен до вазодилатация в системната циркулация.

Фармакодинамични ефекти

Проучвания *in vitro* показват, че силденафил е селективен по отношение на PDE5. Ефектът му е по-мощен спрямо PDE5, отколкото върху другите известни фосфодиестерази. Той е 10-кратно по-селективен за PDE6, която участва в процеса на фототрансдукция в ретината. Селективността му е 80-кратно по-висока за PDE1, и над 700-кратно по-висока, отколкото за PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. В частност силденафил има 4000 пъти по-голяма селективност за



PDE5, отколкото за PDE3 - изоформата на цАМФ-специфичната фосфодиестераза, участваща в контрола на сърдечния контрактилитет.

Силденафил предизвиква леко и преходно понижение на системното артериално налягане, което в мнозинството от случаите не се трансформира в клинични ефекти. След хронично приложение на 80 mg три пъти дневно при пациенти със системна хипертония средната промяна спрямо изходните стойности на систолното и диастолното артериално налягане се е изразила в понижение съответно с 9,4 mm Hg и 9,1 mm Hg. След хронично приложение на 80 mg три пъти дневно при пациенти с белодробна артериална хипертония е наблюдавано по-слабо понижение на артериалното налягане (понижение и на систолното и на диастолното налягане с 2 mm Hg). В препоръчаната доза от 20 mg три пъти дневно не е наблюдавано понижение на систолното и диастолното налягане.

Еднократни перорални дози силденафил до 100 mg приложени при здрави доброволци не са довели до клинично значими промени в ЕКГ. След хронично приложение на 80 mg три пъти дневно при пациенти с белодробна артериална хипертония не са наблюдавани клинично значими промени в ЕКГ.

В проучване за хемодинамичните ефекти на еднократна перорална доза от 100 mg силденафил при 14 пациенти с тежка коронарна болест (> 70 % стеснение на поне една коронарна артерия) средното систолно и диастолно артериално налягане в покой се е понижило съответно със 7% и 6% спрямо изходните стойности. Средното систолно белодробно артериално налягане се е понижило с 9%. Силденафил не е оказал ефект върху сърдечния дебит и не е нарушил кръвотока в стеснените коронарни артерии.

Един час след прием на 100 mg силденафил при малък брой пациенти са се появили леки и преходни промени в способността за различаване на цветовете (синьо/зелено), изследвана с помощта на теста за разграничаване на 100 цветови отгънька на Farnsworth-Munsell, като 2 часа след приема ефектът е отзвучал напълно. Вероятният механизъм на тази промяна в цветовата дискриминация е свързан с инхибирането на PDE6, която участва във фототрансдукционната каскада на ретината. Силденафил няма никакъв ефект върху зрителната острота или усещането за контраст. В малко плацебо-контролирано проучване при пациенти с доказана ранна възрастово-обусловена дегенерация на макулата (n=9) силденафил (единична доза, 100 mg) не е демонстрирал значими промени в проведените зрителни тестове (зрителна острота, решетка на Amsler, цветова дискриминация на симулирана пътна светлинна сигнализация, периметър на Humphrey и фотострес).

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасност при възрастни пациенти с белодробна артериална хипертония (БАХ)

Рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване е проведено при 278 пациенти с първична белодробна хипертония, БАХ свързана със системни заболявания на съединителната тъкан и БАХ след хирургична корекция на вродени сърдечни заболявания. Пациентите са рандомизирани към една от четири терапевтични групи: плацебо, силденафил 20 mg, силденафил 40 mg или силденафил 80 mg три пъти дневно. От рандомизираните 278 пациенти 277 пациенти са получили най-малко 1 доза от изпитваното лекарство. Изследваната популация включва 68 (25%) мъже и 209 (75%) жени на средна възраст от 49 години (диапазон: 18-81 години) и изходно разстояние между 100 и 450 метра (средно: 344 метра) на теста с 6-минутна разходка. 175 (63%) от участниците имат диагноза първична белодробна хипертония, 84 (30%) – БАХ свързана със системни заболявания на съединителната тъкан, а 18 (7%) – БАХ след хирургична корекция на вродени сърдечни заболявания. Повечето пациенти са във II^{ри} функционален клас по СЗО (107/277, 39 %) или III^{ти} функционален клас (160/277, 58 %) при средно изходно изминато разстояние при 6-минутната разходка съответно 378 метра и 326 метра; по-малка част са изходно в I^{ви} функционален клас (1/277, 0,4 %) или IV^{ти} функционален клас (9/277, 3%). Не са правени проучвания при пациенти с левокамерна фракция на изтласкване < 45 % или левокамерна фракция на скъсяване < 0,2.



Силденафил (или плацебо) е добавен към основното лечение на пациентите, което е включвало комбинация от антикоагуланти, дигоксин, калциеви антагонисти, диуретици или кислород. Не е било разрешено добавяне на простациклин, аналози на простациклин и ендотелин-рецепторни антагонисти, нито добавка на аргинин. Пациенти с предшестващо неуспешно лечение с бозентан са изключени от проучването.

Първичната крайна точка за оценка на ефикасността е промяната в големината на изминатото разстояние при теста с 6-минутно ходене след 12 седмици спрямо изходното изминато разстояние. Статистически значимо нарастване на изминатото разстояние при теста с 6-минутно ходене е наблюдавано във всичките 3 групи със силденафил спрямо плацебо. Коригираното спрямо плацебо увеличаване на изминатото разстояние при теста с 6-минутно ходене е 45 метра ($p < 0,0001$), 46 метра ($p < 0,0001$) и 50 метра ($p < 0,0001$) съответно за силденафил 20 mg, 40 mg и 80 mg три пъти дневно. Не се отчита значима разлика в ефекта между различните дози силденафил. При пациенти с изходни стойности на изминатото разстояние при теста с 6-минутно ходене < 325 m се наблюдава по-голяма ефикасност при по-високи дози (кориgirани спрямо плацебо увеличение от 58 метра, 65 метра и 87 метра съответно за дози 20 mg, 40 mg и 80 mg три пъти дневно).

При анализ според функционалния клас по СЗО е наблюдавано статистически значимо увеличаване на изминатото разстояние при теста с 6-минутно ходене при групата с доза 20 mg. За клас II и клас III е наблюдавано коригирано спрямо плацебо увеличение съответно с 49 метра ($p = 0,0007$) и 45 метра ($p = 0,0031$).

Увеличаването на изминатото разстояние при теста с 6-минутно ходене се проявява след 4-седмично лечение и този ефект се запазва към 8-та и 12-та седмица. Резултатите като цяло са трайни в различните подгрупи, обособени в зависимост от етиологията (първична или БАХ, свързана със системни заболявания на съединителната тъкан), функционален клас по СЗО, пол, раса, местоположение, средна стойност на белодробното артериално налягане (БАН) и индекс на белодробното съдово съпротивление (БСС).

При всички пациенти, приемали силденафил, независимо от дозата е постигнато статистически значимо понижаване на средното белодробно артериално налягане (сБАН) и белодробното съдово съпротивление (БСС) спрямо плацебо. Ефектите от лечението върху сБАН, кориgirани спрямо плацебо, са $-2,7$ mmHg ($p = 0,04$), $-3,0$ mm Hg ($p = 0,01$) и $-5,1$ mm Hg ($p < 0,0001$) за силденафил 20 mg, 40 mg и съответно 80 mg три пъти дневно.

Ефектите върху БСС, кориgirани спрямо плацебо са -178 dyne.sec/cm⁵ ($p=0,0051$), -195 dyne.sec/cm⁵ ($p=0,0017$) и -320 dyne.sec/cm⁵ ($p<0,0001$) за силденафил съответно 20 mg, 40 mg и 80 mg три пъти дневно. Процентното намаление на БСС (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) на 12-та седмица за силденафил 20 mg, 40 mg и 80 mg три пъти дневно е пропорционално по-голямо от понижаването на системното съдово съпротивление (ССС) (7,2%, 5,9%, 14,4%). Ефектът на силденафил върху смъртността е неизвестен.

По-голяма част от пациентите във всяка от подгрупите със силденафил (т.е. 28%, 36% и 42% от участниците, приемали силденафил съответно в дози 20 mg, 40 mg и 80 mg три пъти дневно) са показали подобрене на седмица 12 с поне един функционален клас по СЗО, в сравнение с плацебо (7%). Съответните съотношения на риска са 2,92 ($p=0,0087$), 4,32 ($p=0,0004$) и 5,75 ($p<0,0001$).

Данни за дългосрочна преживяемост в нелекуваната популация

Пациентите, участвали в основното проучване, са били подходящи за включване в дългосрочно открито продължение на проучването. На третата година 87% от пациентите са приемали доза от 80 mg три пъти дневно. Общо 207 пациенти са били лекувани със силденафил в основното проучване и дългосрочна преживяемост при тях е била оценена за период от минимум 3 години. В тази популация оценките на преживяемостта по Kaplan-Meier на 1-та, 2-та и 3-та година са били съответно 96%, 91% и 82%. Преживяемостта при пациентите с функционален клас II по СЗО, на изходно ниво, на 1-та, 2-та и 3-та година е била съответно 99%, 91% и 84%, а при пациентите с



функционален клас III по СЗО, на изходно ниво, на 1-та, 2-та и 3-та година е била съответно 94%, 90% и 81%.

Ефикасност при възрастни пациенти с БАХ (когато се използва в комбинация с епопростенол)
Рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване е проведено при 267 пациенти с БАХ, които са стабилизирани с интравенозно прилаган епопростенол. Пациентите, включени в проучването са с първична белодробна артериална хипертония (212/267, 79%) и БАХ, свързана със системни заболявания на съединителната тъкан (55/267, 21%). Повечето пациенти са с функционален клас по СЗО II (68/267, 26%) или III (175/267, 66%); няколко пациенти са с клас I (3/267, 1%) или IV (16/267, 6%) на изходното ниво; при няколко пациенти (5/267, 2%), функционалният клас по СЗО е неизвестен. Пациентите са рандомизирани на плацебо или силденафил (при фиксирано титриране, започващо от 20 mg до 40 mg и след това 80 mg три пъти на ден според поносимостта), когато се използва в комбинация с интравенозно прилаган епопростенол.

Първичната крайна точка за ефикасност е промяната от изходното ниво до седмица 16 на големината на изминатото разстояние при теста с 6-минутно ходене. Има статистически значима полза от силденафил в сравнение с плацебо, оценено с промяната в големината на изминатото разстояние при теста с 6-минутно ходене. Средно, коригирано спрямо плацебо, увеличение от 26 метра в изминатото разстояние е наблюдавано в полза на силденафил (95% ДИ: 10,8, 41,2) ($p = 0,0009$). За пациенти с изходно изминатото разстояние ≥ 325 метра, ефектът на лечението е 38,4 метра в полза на силденафил; за пациенти с изходно изминатото разстояние < 325 метра, ефектът на лечението е 2,3 метра в полза на плацебо. За пациенти с първична БАХ ефектът от лечението е 31,1 метра, сравнено със 7,7 метра при пациенти с БАХ, свързана със системни заболявания на съединителната тъкан. Разликата в резултатите между тези рандомизирани подгрупи може да се е повишила по случайност поради ограничения размер на модела.

При пациенти на силденафил е достигнато статистически значимо намаление на средното белодробно артериално налягане (mRAP), в сравнение с тези на плацебо. Среден, коригиран спрямо плацебо, ефект на лечението -3,9 mmHg е наблюдаван в полза на силденафил (95% ДИ: -5,7, -2,1) ($p = 0,00003$). Времето до клинично влошаване е вторична крайна точка, дефинирано като времето от рандомизирането до първата проява на клинично влошаване (смърт, трансплантация на бял дроб, започване на терапия с бозентан или клинично влошаване, налагащо промяна на терапията с епопростенол). Лечението със силденафил значимо отлага времето до клинично влошаване на БАХ в сравнение с плацебо ($p = 0,0074$). При 23-ма от пациентите в плацебо групата е наблюдавано клинично влошаване (17,6%) в сравнение с 8 пациенти от групата със силденафил (6,0%).

Данни за дългосрочната преживяемост от основното проучване на епопростенол

Пациенти, участвали в проучване на епопростенол като допълнителна терапия, са отговаряли на критериите за включване в дългосрочното отворено продължение на проучването. След три години 68% от пациентите са приемали доза от 80 mg три пъти дневно. Общо 134 пациенти са лекувани със силденафил в първоначалното проучване и техният статус по отношение на дългосрочната преживяемост е оценен за минимум 3 години. В тази популация, оценките на преживяемостта по Kaplan-Meier на 1-та, 2-та и 3-та година са били съответно 92%, 81% и 74%.

Ефикасност и безопасност при възрастни пациенти с БАХ (при прилагане в комбинация с бозентан)

Рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване е проведено при 103 клинично стабилни пациенти с БАХ (функционален клас II и III по СЗО), които са провеждали лечение с бозентан за минимум три месеца. Пациентите с БАХ, включени в проучването са с първична БАХ и БАХ, свързана със системни заболявания на съединителната тъкан.

Пациентите са били рандомизирани на плацебо или силденафил (20 mg три пъти дневно) в комбинация с бозентан (62,5-125 mg два пъти дневно). Първичната крайна точка за ефикасност е била промяната от изходно ниво до седмица 12 в изминатото разстояние при теста с 6-минутно ходене. Резултатите показват, че няма значима разлика в средната промяна на



големината на ИР6МО в сравнение с изходното ниво, наблюдавана между силденафил (20 mg три пъти дневно) и плацебо (13,62 m (95% ДИ: -3,89 до 31,12) и 14,08 m (95% ДИ: -1,78 до 29,95), съответно).

Разлики в изминатото разстояние при теста с 6-минутно ходене са наблюдавани между пациентите с първична БАХ и тези с БАХ, свързана със системни заболявания на съединителната тъкан. При пациентите с първична БАХ (67 участници), средните стойности за промяна от изходно ниво са били съответно 26,39 m (95% ДИ: 10,70 до 42,08) и 11,84 m (95% ДИ: -8,83 до 32,52) за групите на силденафил и на плацебо. При пациентите с БАХ, свързана със системни заболявания на съединителната тъкан (36 участници), обаче, средните стойности на промяната от изходното ниво са били съответно -18,32 m (95% ДИ: -65,66 до 29,02) и 17,50 m (95% ДИ: -9,41 до 44,41) за групата на силденафил и на плацебо.

Нежеланите събития като цяло са били подобни при двете терапевтични групи (силденафил плюс бозентан спрямо бозентан самостоятелно) и са съответствали на известния профил на безопасност на силденафил, когато се използва като монотерапия (вж. точки 4.4 и 4.5).

Педиатрична популация

Белодробна артериална хипертония

Общо 234 участници на възраст от 1 до 17 години са били лекувани в рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано проучване с паралелни групи и с различни дози. Участниците (38% от мъжки пол и 62% от женски пол) са имали телесно тегло ≥ 8 kg и първична белодробна хипертония (ПБХ) [33%] или вторична БАХ вследствие на вродено сърдечно заболяване [системно-белодробен шънт 37%, хирургично възстановяване 30%]. В това изпитване 63 от 234 (27%) пациенти са били на възраст < 7 години (силденафил ниска доза = 2; средна доза = 17; висока доза = 28; плацебо = 16) и 171 от 234 (73%) пациенти са били на възраст 7 години и повече (силденафил ниска доза = 40; средна доза = 38 и висока доза = 49; плацебо = 44). Повечето участници са били с изходен функционален клас по СЗО I (75/234, 32%) или II (120/234, 51%); по-малко пациенти са били с клас III (35/234, 15%) или IV (1/234, 0,4%); за много малко пациенти (3/234, 1,3%), функционалният клас по СЗО е бил неизвестен.

Пациентите не са приемали преди специфична терапия за БАХ и употребата на простациклин, простациклинови аналози и антагонисти на ендотелиновите рецептори не е била разрешена в проучването, както и употребата на аргининови добавки, нитрати, алфа-блокери и мощни инхибитори на СУР450 3А4.

Първичната цел на проучването е била да се оцени ефикасността на 16-седмично хронично лечение с перорален силденафил при педиатрични пациенти за подобряване на функционалния капацитет, измерен чрез Кардиопулмонален тест при натоварване (СРЕТ) при участници, които са на подходяща възраст, за да направят теста (n = 115). Вторичните крайни точки са включвали хемодинамичен мониторинг, оценка на симптомите, функционален клас по СЗО, промяна в основното лечение и измерване качеството на живот.

Участниците са били разпределени към една от трите групи със силденафил, терапевтични схеми с ниска доза (10 mg), средна доза (10-40 mg) или висока доза (20-80 mg) силденафил, прилагани три пъти дневно, или към плацебо. Реалните дози прилагани в рамките на групата са зависели от телесното тегло (вж. точка 4.8). Процентът на участниците, приемащи поддържащи лекарствени продукти на изходно ниво (антикоагуланти, дигоксин, блокери на калциевите канали, диуретици и/или кислород) е бил сходен в комбинираната група със силденафил (47,7%) и в плацебо групата (41,7%).

Първичната крайна точка е била коригираната спрямо плацебо процентна промяна в пиковата кислородна консумация VO_2 от изходния момент до седмица 16, оценена чрез СРЕТ теста в групите с комбинирана доза (Таблица 2). Общо 106 от 234 (45%) участници са били подходящи за оценка с СРЕТ. Те са включвали децата на възраст ≥ 7 години и тези, способни да направят теста. Децата на възраст < 7 години (силденафил комбинирана доза = 47; плацебо = 16) са били



подходящи за оценка само на вторичните крайни точки. Средните стойности на изходната максимална кислородна консумация (VO₂) са били сравними между групите със силденафил (17,37 до 18,03 ml/kg/min) и леко повишени за плацебо групата (20,02 ml/kg/min). Резултатите от основния анализ (група с комбинирана доза срещу плацебо) не са били статистически значими (p = 0,056) (вж. Таблица 2). Изчислената разлика между схемата със средна доза силденафил и плацебо е била 11,33% (95% ДИ: 1,72 до 20,94) (вж. Таблица 2).

Таблица 2: Коригирана спрямо плацебо % промяна в изходните стойности на пиковата VO₂ по група с активно лечение

Група с лечение	Изчислена разлика	95% доверителен интервал
Ниска доза (n=24)	3,81	-6,11, 13,73
Средна доза (n=26)	11,33	1,72, 20,94
Висока доза (n=27)	7,98	-1,64, 17,60
Групи с комбинирана доза (n=77) (p = 0,056) n=29 за плацебо групата	7.71	-0.19, 15.60

Изчисления базирани на ANCOVA с корекция за ковариатите изходна пикова VO₂, етиология и групата телесно тегло

Дозозависими подобрения са били наблюдавани по отношение на индекса на белодробна съдова резистентност (PVRI) и средно белодробно артериално налягане (mPAP). Групите на силденафил със средна и висока доза са показали понижаване на PVRI с 18% (95% ДИ: 2% до 32%) и съответно 27% (95% ДИ: 14% до 39%) в сравнение с плацебо, докато групата с ниска доза не показва значима разлика в сравнение с плацебо (разлика 2%). Групите на силденафил със средна и висока доза са показали промени в mPAP от изходните стойности в сравнение с плацебо от -3,5 mmHg (95% ДИ: -8,9, 1,9) и съответно -7,3 mmHg (95% ДИ: -12,4, -2,1), докато групата с ниска доза не е показала разлика с плацебо (разлика 1,6 mmHg). Наблюдавано е подобрение на сърдечния индекс при всичките три групи със силденафил спрямо плацебо, съответно 10%, 4% и 15% за групите с ниска, средна и висока доза.

Значими подобрения във функционалния клас са били демонстрирани само при участници на силденафил висока доза в сравнение с плацебо. Съотношенията на шансовете за групите силденафил с ниска, средна и висока доза, в сравнение с плацебо са били съответно 0,6 (95% ДИ: 0,18, 2,01), 2,25 (95% ДИ: 0,75, 6,69) и 4,52 (95% ДИ: 1,56, 13,10).

Данни от дългосрочно продължение на проучването

От 234 педиатрични пациенти, лекувани в краткосрочното, плацебо-контролирано проучване, 220 пациенти са включени в дългосрочното продължение на проучването. Пациентите, които са били в плацебо групата в краткосрочното проучване, са прехвърлени и рандомизирани на лечение със силденафил; пациенти, тежащи ≤ 20 kg, са включени в групите със средна или висока доза (1:1), докато пациентите, тежащи > 20 kg, са включени в групите с ниска, средна или висока доза (1:1:1). От общо 229 пациенти, които са получавали силденафил, 55, 74 и 100 пациенти са били в групите съответно с ниска, средна и висока доза. При краткосрочното и дългосрочното проучване, общата продължителност на лечението от началото на двойното заслепяване за отделните пациенти е в диапазона от 3 до 3129 дни. В групата на лечение със силденафил медианната продължителност на лечение със силденафил е била 1696 дни (с изключение на 5 пациенти, които са получили плацебо в двойно-слепия етап и не са били лекувани в дългосрочното продължение на проучването).

Изчислената по метода на Kaplan-Meier преживяемост на 3^{-та} година при пациенти с изходно телесно тегло > 20 kg е съответно 94%, 93% и 85% за групите с ниска, средна и висока доза.



при пациентите с изходно телесно тегло ≤ 20 kg изчислената преживяемост е съответно 94% и 93% за участниците в групите със средна и висока доза (вж. точки 4.4 и 4.8).

По време на провеждане на проучването са съобщени общо 42 смъртни случая, както по време на лечението, така и съобщени като част от проследяването на преживяемостта. 37 смъртни случая са настъпили преди Комисията за мониториране на данните да вземе решение за низходящо титриране на дозата на пациентите до по-ниска доза, въз основа на наблюдавания дисбаланс в смъртността с увеличаване на дозите на силденафил. Сред тези 37 смъртни случая, броят (%) на смъртните случаи е 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%) и 22/100 (22%) съответно в групите с ниска, средна и висока доза силденафил. Други 5 смъртни случая са съобщени впоследствие. Причините за смъртта са били свързани с БАХ. Не трябва да се прилагат по-високи от препоръчаните дози при педиатрични пациенти с БАХ (вж. точки 4.2 и 4.4).

Пиков VO_2 е изчислен 1 година след началото на плацебо-контролираното проучване. От пациентите на силденафил, способни да направят СРЕТ, 59/114 участници (52%) не показват влошаване на пиковия VO_2 в сравнение със започването на силденафил. Също така 191 от 229 участници (83%), получавали силденафил, са имали или непроменен, или подобрен функционален клас по СЗО при оценяване след 1 година.

Персистираща белодробна хипертония на новороденото

Проведено е рандомизирано, двойносляпо, паралелно-групово, плацебо-контролирано проучване с две рамена при 59 новородени с персистираща белодробна хипертония на новороденото (ПБХН) или хипоксична дихателна недостатъчност (ХДХ) и новородени с риск за ПБХН с индекс на оксигенация (ИО) > 15 и < 60 . Първичната цел е оценка на ефикасността и безопасността на силденафил, приложен интравенозно, когато се добавя към инхалаторен азотен оксид (iNO) в сравнение с iNO самостоятелно.

Съставните първични крайни точки са честотата на неуспех от лечението, дефиниран като необходимост от допълнително лечение, насочено към ПБХН, необходимост от екстракорпорална мембранна оксигенция (ЕСМО) или смърт по време на проучването, както и продължителност на лечението с iNO след започване на интравенозно приложение на изпитваното лекарство при пациентите без неуспех от лечението. Разликата в честотата на неуспех от лечението не е статистически значима между двете терапевтични групи (съответно 27,6% и 20,0% в групата с iNO + силденафил интравенозно и групата с iNO + плацебо). При пациентите без неуспех от лечението средната продължителност на лечение с iNO след започване на интравенозното приложение на изпитваното лекарство е една и съща, приблизително 4,1 дни, за двете терапевтични групи.

Съобщава се за нежелани събития, свързани с лечението и сериозни нежелани събития съответно при 22 (75,9%) и 7 (24,1%) участници в терапевтичната група с iNO + силденафил интравенозно и при съответно 19 (63,3%) и 2 (6,7%) участници в групата с iNO + плацебо. Най-често съобщаваните нежелани събития, свързани с лечението, са хипотония (8 [27,6%] участници), хипокалиемия (7 [24,1%] участници), анемия и синдром на отнемане на лекарството (4 [13,8%] участници за всяко) и брадикардия (3 [10,3%] участници) при терапевтичната група с iNO + силденафил интравенозно и пневмоторакс (4 [13,3%] участници), анемия, оток, хипербилирубинемия, повишен С-реактивен протеин и хипотония (3 [10,0%] участници за всяко) в терапевтичната група с iNO + плацебо (вж. точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Силденафил се резорбира бързо. Наблюдаваните максимални плазмени концентрации се достигат за 30 до 120 минути (медиана 60 минути) при перорално приложение на гладно. Средната абсолютна перорална бионаличност е 41% (диапазон 25-63%). След трикратно перорален прием на силденафил AUC и C_{max} нарастват пропорционално на приетата доза в диапазона от 20 до 40 mg. След перорален прием на 80 mg три пъти дневно е наблюдавано по-



голямо от пропорционално на дозата покачване на плазмените нива на силденафил. При пациенти с белодробна артериална хипертония пероралната бионаличност на силденафил след прием на 80 mg три пъти дневно е средно с 43% (90% CI: 27% - 60%) по-висока, отколкото при по-ниските дози.

Когато силденафил бъде приет по време на хранене скоростта на абсорбция намалява при средно забавяне в T_{max} 60 минути и средно понижение на C_{max} от 29%, но степента на абсорбция не се засяга значимо (намаление на AUC с 11%).

Разпределение

Средният стационарен обем на разпределение (V_{ss}) на силденафил е 105 l, което показва разпределение в тъканите. След перорален прием на 20 mg три пъти дневно средната максимална обща плазмена концентрация в стационарно състояние на силденафил е приблизително 113 ng/ml. Силденафил и основният му циркулиращ N-дезметил-метаболит са приблизително 96% свързани с плазмените протеини. Свързването с плазмените протеини е независимо от общите лекарствени концентрации.

Биотрансформация

Клирънсът на силденафил се осъществява предимно чрез чернодробните микрозомни изоензими CYP3A4 (главен път) и CYP2C9 (второстепенен път). Главният циркулиращ метаболит се получава чрез N-деметиране на силденафил. Този метаболит има профил на фосфодиестеразна селективност подобен на силденафил и *in vitro* афинитет към PDE5 приблизително 50% от този на основното лекарство. N-дезметил-метаболитът се метаболизира допълнително с терминален полуживот приблизително 4 часа. При пациенти с белодробна артериална хипертония плазмените концентрации на N-дезметил-метаболита са приблизително 72 % от тези на силденафил след прием на 20 mg три пъти дневно (което означава, че приносът му към фармакологичното действие на силденафил е 36%). Допълнителният ефект върху ефикасността не е известен.

Елиминиране

Общият телесен клирънс на силденафил е 41 l/h, което води до полуживот в терминалната фаза 3-5 часа. След перорално или интравенозно приложение силденафил се екскретира под формата на метаболити предимно в изпражненията (приблизително 80% от приложената перорална доза) и в по-малка степен в урината (приблизително 13% от приложената перорална доза).

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Старческа възраст

Здрави доброволци в старческа възраст (65 години или повече) са имали намален клирънс на силденафил, което е довело до около 90% по-високи плазмени концентрации на силденафил и активния N-дезметил-метаболит спрямо наблюдаваните при здрави по-млади доброволци (18-45 години). Поради възрастово обусловени разлики в свързването с плазмени протеини, съответното нарастване на плазмени концентрации на несвързания силденафил е с около 40%.

Бъбречна недостатъчност

При доброволци с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс = 30-80 ml/min) фармакокинетиката на силденафил не се е променила след прием на еднократна доза от 50 mg. При доброволци с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) клирънсът на силденафил се е понижил, което е довело до средно нарастване на AUC и C_{max} съответно със 100 % и 88 %, спрямо съответна по възраст група доброволци без бъбречно увреждане. Освен това при лица с тежко бъбречно увреждане стойностите на AUC и C_{max} за N-дезметил-метаболита са значимо по-високи, съответно с 200% и 79%, спрямо лица с нормална бъбречна функция.

Чернодробна недостатъчност



При доброволци с лека до умерена чернодробна цироза (Child-Pugh клас А и В) клирънсът на силденафил е понижен, което води до нарастване на AUC (85%) и C_{max} (47 %) спрямо съответна по възраст група доброволци без чернодробно увреждане. В допълнение при пациенти с цироза стойностите на AUC и C_{max} за N-дезметил-метаболита са значимо по-високи, съответно със 154% и 87%, спрямо лица с нормална чернодробна функция. Фармакокинетиката на силденафил при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция не е проучена.

Популационна фармакокинетика

При пациенти с белодробна артериална хипертония средното стационарно състояние е с 20-50 % по-високо в рамките на проучения дозов диапазон от 20–80 mg три пъти дневно, отколкото при здрави доброволци. Отчетено е удвояване на C_{min} спрямо здрави доброволци. Тези две наблюдения сочат по-нисък клирънс и/или по-висока перорална бионаличност на силденафил при пациенти с белодробна артериална хипертония в сравнение със здрави доброволци.

Педиатрична популация

От анализа на фармакокинетичния профил на силденафил при пациентите, включени в педиатрични клинични проучвания, се оказва, че телесното тегло е добър показател за прогнозиране на бионаличността на лекарството при деца. Стойностите на плазмения полуживот на силденафил са изчислени в интервала от 4,2 до 4,4 часа при телесно тегло от 10 до 70 kg и не показват разлики, които да са клинично значими. C_{max} след еднократна доза 20 mg силденафил, приложен перорално, е изчислена съответно на 49, 104 и 165 ng/ml за 70, 20 и 10 kg пациенти. C_{max} след еднократна доза 10 mg силденафил, приложен перорално, е изчислена съответно на 24, 53 и 85 ng/ml за 70, 20 и 10 kg пациенти. T_{max} е изчислено приблизително на 1 час и почти не зависи от телесното тегло.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни, базираци се на конвенционални фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието не са разкрили специфичен риск за човека.

При малките на плъхове, третирани пренатално и постнатално с 60 mg/kg силденафил, е наблюдаван по-малък брой на малките, по-ниско тегло на малките на 1^{-ия} ден и понижена 4-дневна преживяемост при експозиции, които са приблизително петдесет пъти по-големи от очакваната експозиция при човека при прием на 20 mg три пъти дневно. Ефектите при неклиничните проучвания са наблюдавани при експозиции, за които се счита, че надхвърлят в достатъчна степен максималната експозиция при човека, което показва малко значение за клиничната употреба.

Не е имало нежелани реакции с възможна значимост за клиничната употреба, наблюдавани при животни при клинично значими нива на експозиция, които да не са наблюдавани и в клиничните проучвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Микрокристална целулоза
Калциев хидроген фосфат, безводен
Кроскармелоза натрий
Коповидон
Магнезиев стеарат



Покритие на таблетката

Хипромелоза

Титанов диоксид (Е 171)

Макрогол 4000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/Aclar/Al.

Видове опаковки: 30, 90, 100, 150, 300 и групови опаковки по 300 (2 опаковки по 150) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.

Verovškova 57,

1000 Ljubljana

Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№: 20160386

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21/11/2016

Дата на последно подновяване: 22/06/2023

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2022

