


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
REVATIO®20 mg film. coated tablets

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Revatio 20 mg film coated tablets
Ревацио 20 mg филмирани таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-13252/01.06.06	
697/22.05.06	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg sildenafil (под формата на citrate).
За помощните вещества вижте раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки маркирани с "PFIZER" от едната страна и с "RVT 20" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1.Терапевтични показания

Лечение на пациенти с белодробна артериална хипертония, принадлежащи към функционален клас III по класификацията на СЗО с цел подобряване на работния капацитет. Демонстрирана е ефикасност при първична белодробна хипертония и белодробна хипертония, свързана със заболявания на съединителната тъкан.

4.2.Дозировка и начин на приложение

Revatio е предназначен за перорална употреба.

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 с Revatio, трябва да бъдат обсъдени алтернативни терапевтични подходи.

Употреба при възрастни (≥ 18 години):

Препоръчителната доза е 20 mg три пъти дневно. Таблетките трябва да бъдат приемани през интервал от около 6 до 8 часа с храна или на гладно.

Употреба при пациенти в напреднала възраст (≥ 65 години):

При пациенти в напреднала възраст не се изискват корекции на дозировката. Възможно е клиничната ефикасност, измерена чрез изминатото разстояние по време на 6-минутна разходка, да бъде по-малка при пациенти в напреднала възраст.

Употреба при пациенти с нарушена бъбречна функция:

При пациенти с бъбречна недостатъчност, включително тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min), 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.

Употреба при пациенти с нарушена чернодробна функция:

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 трябва да се обсъди след



внимателна оценка на съотношението полза-риск, само при липса на добра поносимост към лечението.

Revatio е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (клас С по Child-Pugh), (вж раздел 4.3).

Употреба при деца и подрастващи (< 18 години):

Безопасността и ефикасността при деца и подрастващи не е проучена в големи контролирани клинични проучвания. Следователно, употребата на sildenafil не се препоръчва при тези пациенти.

Прекратяване на лечението:

Ограничени данни показват, че внезапното прекратяване на лечението с Revatio не е свързано с ответно влошаване на белодробната артериална хипертония. Все пак, за да се избегне евентуалното настъпване на рязко клинично влошаване след отмяна, трябва да се има предвид постепенно намаляване на дозата. Препоръчва се интензивен мониторинг през периода на прекратяване на лечението..

Употреба при пациенти, приемащи други лекарства:

Ефикасността и безопасността на sildenafil при едновременно приложение с други лекарствени продукти за лечение на белодробна артериална хипертония. (напр. bosentan, eproprosteno1, iloprost) не е проучена в контролирани клинични проучвания. Следователно съпътстващото приложение на sildenafil с тези лекарствени продукти не се препоръчва.

Безопасността и ефикасността на Revatio при едновременно приложение с други инхибитори на ФДЕ5 не е проучена при пациенти с белодробна артериална хипертония.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

В съответствие с познатите му ефекти върху метаболизма на азотния окис/цикличния гуанозин монофосфат (цГМФ) (вижте раздел 5.1) има наблюдения, че sildenafil подчертава хипотензивните ефекти на нитратите и, следователно, едновременното му приложение с донори на азотен окис (като amyl nitrite) или нитрати под каквато и да е форма е противопоказано.

Комбиниране с мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. ketoconazole, itraconazole, ritonavir) (вж раздел 4.5).

Безопасността на sildenafil не е проучена и, следователно, е противопоказана при следните подгрупи пациенти: тежка чернодробна недостатъчност, анамнеза за скорошен инсулт или миокарден инфаркт, тежка изходна хипотония (кръвно налягане < 90/50 mm Hg).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Ефикасността на Revatio 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. eproprosteno1) (вж раздел 4.2).

Съотношението полза-риск от sildenafil не е установено при пациенти с функционална класификация на белодробната артериална хипертония. Не са провеждани проучвания при други форми на белодробна артериална хипертония, особено свързаните със съединително-тъканни заболявания и хирургични корекции.



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

По принцип всяка корекция на дозата трябва да се прилага само след внимателна оценка на съотношението полза-риск. Корекция към по-ниска доза от 20 mg два пъти дневно трябва да се има предвид, когато sildenafil се включва при пациенти, които вече получават инхибитори на СУРЗА4 със средна мощност като erythromycin или saquinavir. Корекция към по-ниска доза от 20 mg два пъти дневно се препоръчва в случай на едновременно приложение на инхибитори на СУРЗА4 с междинна мощност, като clarithromycin, telithromycin и nefazodone. Едновременното приложение на мощни инхибитори на СУРЗА4 (напр., ketoconazole, itraconazole, ritonavir) и sildenafil при белодробна артериална хипертония е противопоказано (вижте раздел 4.3). При едновременно приложение с индуктори на СУРЗА4 може да се наложи корекция на дозата вижте раздел 4.5).

Когато предписват sildenafil, лекарите трябва внимателно да преценят дали пациенти с някои подлежащи състояния биха могли да се повлияят неблагоприятно от леките до умерени съдоразширяващи ефекти на sildenafil, например пациенти с хипотония, пациенти с дехидратация, тежка обструкция на левокамерния изходен тракт или автономна дисфункция (вижте раздел 4.4).

Sildenafil подчертава хипотензивния ефект на нитратите и по тази причина едновременната употреба на Revatio и нитрати е противопоказана (вж раздел 4.3).

В постмаркетинговия опит със sildenafil при мъжка еректилна дисфункция се съобщава за сериозни сърдечно-съдови събития, включително миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия, внезапна сърдечна смърт, камерна аритмия, мозъчно-съдова хеморагия, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение, хипертония и хипотония, съвпадащи по време с употребата на sildenafil. Повечето, но не всички, от тези пациенти са имали предшестващи сърдечно-съдови рискови фактори. Много от съобщаваните инциденти са настъпили по време на или скоро след полов акт, а малък дял от тях – скоро след употребата на sildenafil без връзка със сексуална дейност. Не е възможно да се определи дали тези инциденти са били пряко свързани с тези или с други фактори.

Sildenafil трябва да бъде употребяван с повишено внимание при пациенти с анатомична деформация на пениса (като ангулация, кавернозна фиброза или болест на Peyronie) или при пациенти, които имат състояния, предразполагащи ги към приапизъм (като сърповидноклетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

Препоръчва се повишено внимание, когато sildenafil се прилага при пациенти, приемащи алфа-блокери, тъй като едновременното приложение може да доведе до клинично проявена хипотония при податливи индивиди (вижте раздел 4.5). За свеждане до минимум на риска от развитие на ортостатична хипотензия пациентите трябва да бъдат хемодинамично стабилни на фона на лечението с алфа-блокери преди започване на лечение със sildenafil. Лекарите трябва да посъветват пациентите какво да правят, ако възникнат симптоми на постурална хипотония.

Изпитания с човешки тромбоцити сочат, че sildenafil потенцира антиагрегантния ефект на sodium nitroprusside *in vitro*. Липсва информация за безопасността на приложение на sildenafil при пациенти с хеморагична диатеза или активна пептична язва. Следователно, sildenafil трябва да бъде прилаган при такива пациенти само след внимателна оценка на съотношението полза-риск.

При пациенти с белодробна артериална хипертония съществува възможност за повишен риск от кървене, когато sildenafil се започне при пациенти, които вече приемат антиагреганти на витамин К, в частност при пациенти с белодробна артериална хипертония, вследствие на съединителнотъканно заболяване.



Липсват данни за sildenafil при пациенти с белодробна хипертония свързана с белодробна вено-оклузивна болест. Въпреки това има съобщения за отделни случаи на животозастрашаващ белодробен оток при употреба на вазодилататори (главно prostacyclin) при такива пациенти. Следователно, ако след приложение на sildenafil при пациенти с белодробна хипертония се появят белези на белодробен оток, трябва да се обсъди вероятността за придружаваща вено-оклузивна болест.

Филмовото покритие на таблетките съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени състояния като галактозна непоносимост, лактазен дефицит на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Ефекти на други лекарствени продукти върху sildenafil

Проучвания in vitro:

Метаболизмът на sildenafil 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 sildenafil, а индукторите на тези ензими могат да увеличат клирънса на sildenafil.

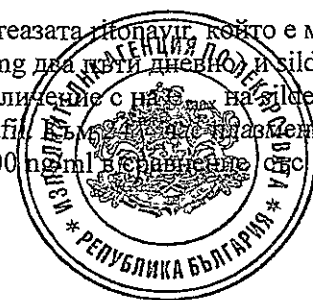
Проучвания in vivo:

Популационният фармакокинетичен анализ на данните от клинични проучвания при белодробна артериална хипертония е показал намаление на клирънса на sildenafil и/или нарастване на оралната бионаличност при едновременно приложение със субстрати на CYP3A4 и комбинация от субстрати на CYP3A4 и бета-блокери. Те са били единствените фактори със статистически значимо отражение върху фармакокинетиката на sildenafil при пациенти с белодробна артериална хипертония. Експозицията на sildenafil при пациенти, приемащи субстрати на CYP3A4 и субстрати на CYP3A4 плюс бета-блокери, е била съответно с 43% и 66% по-голяма в сравнение с пациенти, получаващи лекарства от тези класове. Експозицията на sildenafil е била 5-пъти по-висока при доза 80 mg три пъти дневно в сравнение с експозицията при доза 20 mg три пъти дневно. Този концентрационен диапазон обхваща нарастването на експозицията на sildenafil, наблюдавана при проучвания със специфичен дизайн за лекарствено взаимодействие с инхибитори на CYP3A4 (с изключение на по-мощните инхибитори на CYP3A4, напр. ketoconazole, itraconazole, ritonavir).

Индукторите на CYP3A4 са оказали значително отражение върху фармакокинетиката на sildenafil при пациенти с белодробна артериална хипертония, което е било потвърдено в проучването за лекарствено взаимодействие in-vivo, проведено с индуктора на CYP3A4 bosentan.

В проучване при здрави доброволци от мъжки пол едновременното приложение на ендотелния антагонист bosentan, който е умерен индуктор на CYP3A4, CYP2C9 и вероятно на CYP2C19 в равновесни концентрации (125 mg два пъти дневно) и sildenafil в равновесни концентрации (80 mg три пъти дневно) е довело до намаление на AUC за sildenafil с 62.6% и понижение на C_{max} за sildenafil с 55.4%. Комбинацията от двете лекарства не е довела до клинично значими промени на кръвното налягане (в хоризонтално и изправено положение). Ефикасността на sildenafil трябва да бъде внимателно мониториран при пациенти приемащи едновременно и мощни индуктори на CYP3A4 като carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, жълт кантарион и rifampicine.

Едновременното приложение на инхибитора на HIV-протеазата ритонавир, който е много мощен инхибитор на P450 в равновесни концентрации (500 mg два пъти дневно) и sildenafil (еднократна доза от 100 mg) е довело до 300% (4-кратно) увеличение с на C_{max} на sildenafil и 1000% (11-кратно) увеличение на плазмената AUC на sildenafil. Във всички случаи плазмените концентрации на sildenafil са били все още приблизително 200 ng/ml в сравнение със



стойностите от приблизително 5 ng/ml при самостоятелно приложение на sildenafil. Това съответства на изразените ефекти на ritonavir върху широк кръг от субстрати на P450. Въз основа на тези фармакокинетични последиствия, едновременното приложение на sildenafil и ritonavir е противопоказано при пациенти с белодробна артериална хипертония (вижте раздел 4.3).

Едновременното приложение на инхибитора на HIV-протеазата saquinavir, инхибитор на CYP3A4, в равновесни концентрации (1200 mg три пъти дневно) и sildenafil (еднократна доза от 100 mg) е довело до увеличение на C_{max} на sildenafil със 140%, а на AUC на sildenafil с 210%. Sildenafil не оказва никакво действие върху фармакокинетиката на saquinavir.

Когато еднократна доза от 100 mg sildenafil е била приложена с erythromycin, специфичен инхибитор на CYP3A4, в равновесни концентрации (500 mg два пъти дневно за 5 дни) е настъпило увеличение със 182% на системната експозиция на sildenafil (AUC). При нормални здрави доброволци от мъжки пол не са били открити данни за ефект на azithromycin (500 mg дневно за 3 дни) върху AUC, C_{max} , T_{max} , константата за скорост на елиминиране или последващия полуживот на sildenafil или неговите главни метаболити в циркулацията. Cimetidine (800 mg), инхибитор на цитохром P450 и неспецифичен CYP3A4 инхибитор, е предизвикал увеличение с 56% на плазмените концентрации на sildenafil при едновременно приложение със sildenafil (50 mg) при здрави доброволци.

Би трябвало да се очаква, че мощни инхибитори на CYP3A4, като ketoconazole и itraconazole, ще окажат ефекти, подобни на ritonavir (вижте раздел 4.3). Очаква се инхибитори на CYP3A4 с междинна мощност (напр. clarithromycin, telithromycin и nefazodone) да имат ефект между този на ritonavir и инхибитори на CYP3A4 с умерена мощност (напр. saquinavir/erythromycin), предвижда се седемкратно увеличение на експозицията. Следователно при употребата на инхибитори на CYP3A4 с междинна мощност се препоръчва корекция на дозата (вж. раздел 4.4).

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

Еднократни дози антиацидни средства (magnesium hydroxide/aluminium hydroxide) не са повлияли бионаличността на sildenafil.

Едновременното приложение на перорални контрацептивни средства (ethinylloestradiol 30 µg и levonorgestrel 150 µg) не са променили фармакокинетиката на sildenafil.

Nicorandil е хибрид между активатор на калиевите канали и нитрат. Поради нитратната си компонента, той носи риск от сериозно взаимодействие със sildenafil.

Ефект на sildenafil върху други лекарствени продукти

Проучвания in vitro:

Sildenafil е слаб инхибитор на изоформи 1A2, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 на цитохром P450 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

Липсват данни за взаимодействия на sildenafil и неспецифични фосфодиестеразни инхибитори, като theophylline или dipyridamole.

Проучвания in vivo:

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



Sildenafil не показва значим ефект върху експозицията на atorvastatin (AUC е нараснала с 11%), което показва, че sildenafil няма клинично значим ефект върху CYP3A4.

Не са били наблюдавани взаимодействия между sildenafil (100 mg еднократна доза) и аспеносомарол.

Sildenafil (50 mg) не е увеличил удължаването на времето на кървене, предизвикано от acetyl salicylic acid (150 mg).

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

В проучване при здрави доброволци sildenafil в равновесни концентрации (80 mg три пъти дневно) е довел до увеличение с 49.8% на AUC на bosentan и с 42% на C_{max} на bosentan (125 mg два пъти дневно).

В специфично проучване за взаимодействие, при което sildenafil (100 mg) е бил приложен едновременно с amlodipine при хипертензивни пациенти, е настъпило допълнително понижаване на декубиталното систолно кръвно налягане с 8 mm Hg. Съответното допълнително понижаване на декубиталното диастолно кръвно налягане е било 7 mm Hg. Тези допълнителни понижавания на кръвното налягане са били от еднаква величина с наблюдаваните след самостоятелно приложение на sildenafil при здрави доброволци.

В три специфични проучвания за лекарствено взаимодействие алфа-блокертът doxazosin (4 mg и 8 mg) и sildenafil (25 mg, 50 mg или 100 mg) са били приложени едновременно при пациенти с доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП), стабилизирани на фона на лечение с doxazosin. В тези проучвания популации е било наблюдавано средно допълнително понижаване на декубиталното систолно и диастолно кръвно налягане, съответно, със 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg и 8/4 mm Hg, и средно допълнително понижаване на кръвното налягане в изправено положение, съответно, с 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg и 4/5 mm Hg. Когато sildenafil и doxazosin са били приложени едновременно при пациенти, стабилизирани на фона на лечение с doxazosin, случаите с клинично проявена ортостатична хипотония не са били чести. Тези случаи са включвали световъртеж и замаяност, но не и синкоп. Едновременното приложение на sildenafil при пациенти, провеждащи лечение с алфа-блокери, може да доведе до клинично проявена хипотония при податливи индивиди (вижте раздел 4.4).

Sildenafil (100 mg еднократна доза) не е повлиял равновесната фармакокинетика на инхибитора на HIV протеазата saquinavir, който е субстрат/инхибитор на CYP3A4.

В съответствие с познатите му ефекти върху метаболизма на азотния окис/цГМФ (Вж. раздел 5.1) беше показано, че sildenafil подчертава хипотензивните ефекти на нитратите и, следователно, едновременното му приложение с донори на азотен окис или нитрати под каквато и да е форма е противопоказано (Вж. раздел 4.3).

Sildenafil не оказва клинично значимо въздействие върху плазмените нива на пероралните контрацептивни средства (ethinylloestradiol 30 µg и levonorgestrel 150 µg).

4.6. Бременност и кърмене

Липсват данни за употреба на sildenafil 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 репродуктивното развитие (вижте раздел 5.3).

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



Не е известно дали sildenafil преминава в майчиното мляко. Revatio не трябва да се прилага при жени, които кърмят.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като в клинични проучвания със sildenafil се съобщава за световъртеж и нарушено зрение, преди управление на МПС или работа с машини пациентите трябва да бъдат информирани по какъв начин може да им повлияе Revatio. Няма проведени проучвания със sildenafil за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.7. Нежелани лекарствени реакции

В пилотното плацебо-контролирано проучване на Revatio при белодробна артериална хипертония общо 207 пациента са били лекувани с Revatio в дневна доза, варираща от 20 mg до 80 mg три пъти дневно, а при 70 пациента е било приложено плацебо. Продължителността на лечението е била 12 седмици. 259 лица, които са завършили пилотното проучване, са били включени в дългосрочно продължение на проучването. Проучени са били дози до 80 mg три пъти дневно (четирикратно по-големи от препоръчителната доза от 20 mg три пъти дневно) (N=149 пациента, лекувани минимум 1 година, 101 - с доза 80 mg три пъти дневно).

Нежеланите лекарствени реакции са били като цяло леки до умерени по тежест. Най-често съобщаваните нежелани реакции (по-големи и равни на 10%) с Revatio спрямо плацебо са били главоболие, зачервяване, диспепсия, болки в гърба, диария и болки в крайниците.

Нежеланите реакции, които са настъпили при $\geq 3\%$ от пациентите, лекувани с Revatio, и са били по-чести ($\geq 1\%$ разлика) с Revatio в пилотното плацебо-контролирано проучване при белодробна артериална хипертония в дози от 20, 40 и 80 mg три пъти дневно са показани в Таблица 1:

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции, настъпващи при $\geq 3\%$ от пациентите и по-често при пациенти с Revatio (20, 40 или 80 mg три пъти дневно) в централното плацебо-контролирано проучване при белодробна артериална хипертония

MedDRA класификация по системи и органи/нежелана лекарствена реакция	Плацебо N=70 %	REVATIO (общо) N=207 %
Нарушения на нервната система Главоболие	39	46
Съдови нарушения Зачервяване	4	12
Мускулноскелетни и съединителнотъканни нарушения Болка в крайниците Миалгия	6 4	10 9
Гастроинтестинални нарушения Диспепсия Диария	7 6	11
Нарушения на дишането, гръдният кош и медиастина Кашлица	6	



Епистаксис	1	7
Психиатрични нарушения Безсъние	1	6
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение Гирексия	3	6
Инфекции и паразитози Инфлуенца	3	5
Очни нарушения Зрителни нарушения без друго уточнение (БДУ)	0	4

Общата честота на прекъсване на лечението при пациенти, лекувани със sildenafil в препоръчителната дневна доза от 20 mg три пъти дневно на ден (2.9%), е била ниска и еднаква с плацебо (2.9%).

Нежеланите реакции, които са настъпили при $\geq 1\%$ и $< 3\%$ и по-често с Revatio, отколкото с плацебо, са били следните.

Нарушения на кръвта и лимфата:

Анемия БДУ

Ушни:

Световъртеж

Очни нарушения:

Абнормно усещане в очите, хроматопсия, цианопсия, диплопия, очно дразнене, фотофобия, кръвоизлив в ретината, понижена зрителна острота.

Гастроинтестинални нарушения:

Подуване на корема, гастрит (без друго уточнение, БДУ), гастроентерит БДУ, гастроезофагеален рефлукс, хемороиди.

Инфекции и паразитози:

Синузит БДУ, целулит.

Изследвания:

Увеличение на телесното тегло.

Метаболитни нарушения:

Задръжка на течности

Нарушения на нервната система:

Парестезия, тремор, парещи усещания БДУ, мигрена БДУ, хипоестезия.

Психиатрични нарушения:

Тревожност.

Нарушения на дишането, гръдния кош и медиастиnum:

Бронхит БДУ, ринит БДУ.

Нарушения на репродуктивната система:

Гинекомастия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Алопеция, еритема.

При постмаркетинговото наблюдение на инхибиторите на ФДЕ5 при лечение на мъжка еректилна дисфункция (МЕД) има редки съобщения за следните зрителни нежелани реакции: не-артериитна предна исхемична оптична невропатия (НАИОН), ретинна венозна оклузия и дефекти в зрителното поле.

4.8. Предозиране

В проучвания на еднократни дози до 800 mg при здрави доброволци нежеланите реакции са били подобни на тези, наблюдавани при по-ниски дози, но честотата и тежестта им са били



по-големи. При еднократна доза от 200 mg честотата на нежеланите реакции (главоболие, зачервяване, замайване, диспепсия, назална конгестия, нарушено зрение) е била по-голяма.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, прилагани при еректилна дисфункция, АТС код: G04B E03

Sildenafil е мощен и селективен инхибитор на цикличен гуанозин монофосфат (цГМФ) - специфичната фосфодиестераза тип 5 (ФДЕ5), ензимът, отговорен за разграждането на цГМФ. Освен, че този ензим присъства в corpus cavernosum на пениса, ФДЕ5 е налице и в белодробната васкулатура. В следствие на това sildenafil 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.

Проучвания *in vitro* са показали, че sildenafil е селективен по отношение на ФДЕ5. Ефектът му е по-мощен спрямо ФДЕ5, отколкото върху другите известни фосфодиестерази. Той е 10-кратно по-селективен за ФДЕ5, отколкото за ФДЕ6, която участва в процеса на фототрансдукция в ретината. Селективността му е 80-кратно по-висока за ФДЕ5, отколкото за ФДЕ1 и над 700-кратно по-висока, отколкото за ФДЕ2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. В частност sildenafil има 4000 пъти по-голяма селективност за ФДЕ5, отколкото за ФДЕ3 – изоформата на цАМФ-специфичната фосфодиестераза, участваща в контрола на сърдечния контрактилитет.

Sildenafil предизвиква леко и преходно понижение на системното кръвно 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 кръвно 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 било наблюдавано по-слабо понижение на кръвното налягане (понижение и на систолното, и на диастолното налягане с 2 mm Hg). В препоръчителната доза от 20 mg три пъти дневно не е било наблюдавано понижение на систолното и диастолното налягане.

Еднократни перорални дози sildenafil 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 sildenafil 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%. Sildenafil не е оказал ефект върху сърдечния дебит и не е нарушил кръвотока в стеснените коронарни артерии.

Един час след прием на 100 mg sildenafil при малък брой пациенти са се появили леки и преходни промени в способността за различаване на цветовете (силно/зле/ниско) изследвана с помощта на теста за разграничаване на 100 цветови отънъка на Heringwood-Munsell, като 2 часа след приема ефектът е отзвучал напълно. Вероятният механизъм на тази промяна в цветовата



дискриминация е свързан с инхибирането на ФДЕб, която участва във фототрансдукционната каскада на ретината. Sildenafil 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) sildenafil (единична доза, 100 mg) не е демонстрирал сигнификантни промени в проведените зрителни тестове (зрителна острота, решетка на Amsler, цетова дискриминация на симулирана пътна светлинна сигнализация, периметър на Humphrey и фотострес).

Ефикасност при възрастни пациенти с белодробна артериална хипертония (БАХ)

Рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване е било проведено при 278 пациента с първична белодробна хипертония, БАХ, свързана със съединителнотъканна болест (СТБ) и БАХ след хирургична корекция на вродени сърдечни лезии. Пациентите са били рандомизирани към една от четири терапевтични групи: плацебо, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg или sildenafil 80 mg три пъти дневно. От рандомизираните 278 пациента 277 пациента 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 са имали диагноза първична белодробна хипертония, 84 (30%) – БАХ свързана със съединителнотъканна болест (СТБ), а 18 (7%) – БАХ след хирургична корекция на вродени сърдечни лезии. Повечето пациенти са били във II^н функционален клас по СЗО (107/277, 39%) или III^н функционален клас (160/277, 58%) при средно изходно изминато разстояние при 6-минутната разходка съответно от 378 метра и 326 метра; по-малка част са били изходно в I^н функционален клас (1/277, 0.4%) или IV^н функционален клас (9/277, 3%). Не са били включени пациенти с левокамерна фракция на изтласкване <45% или левокамерна фракция на скъсяване <0.2.

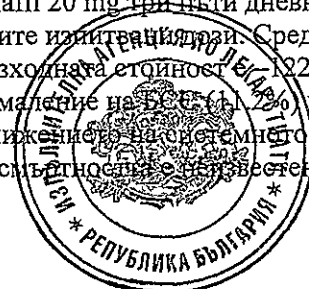
Sildenafil (или плацебо) е бил прибавен към основното лечение на пациентите, което е включвало комбинация от антикоагуланти, дигоксин, калциеви антагонисти, диуретици или кислород. Не е било разрешено добавяне на prostacyclin, аналози на prostacycline и ендотелин-рецепторни антагонисти нито добавка на arginine. Пациенти спредшестващо неуспешно лечение с bosentan са били изключени от проучването.

Първичната крайна цел за ефикасност е била промяната в изминатото разстояние при 6-минутна разходка след 12 седмици спрямо изходното изминато разстояние. Статистически значимо нарастване на изминатото разстояние при 6-минутна разходка е било наблюдавано във всичките 3 групи със sildenafil спрямо плацебо. Плацебо-коригираното нарастване на изминатото разстояние е било 45 метра (p <0.0001), 46 метра (p <0.0001) и 50 метра (p <0.0001) съответно за sildenafil 20 mg, 40 mg и 80 mg. Не се отчита сигнификантна разлика в ефекта между различните дози sildenafil.

Подобриенето в изминатото разстояние е било явно след 4-седмично лечение и този ефект се е запазил към 8-та и 12-та седмица. Резултатите като цяло са били устойчиви в различните подгрупи обособени в зависимост от изходно изминато разстояние, етиология (първична или обусловена от СТБ БАХ), 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 sildenafil, независимо от дозата е постигнато статистически значимо понижение на средното белодробно артериално налягане спрямо плацебо. Резултатът от плацебо-коригираното лечение е -2.7 mm Hg (p=0.04) за sildenafil 20 mg три пъти дневно. Не се наблюдава разлика в ефекта между sildenafil 20 mg и по-високите изпитващи дози. Средната промяна на белодробното съдово съпротивление (БСС) спрямо изходната стойност е -122 dyne.sec/cm⁵ за sildenafil 20 mg три пъти дневно. Процентното намаление на БСС е 1.2% на 12^{та} седмица за sildenafil 20 mg е пропорционално-голямо от понижението на системното съдово съпротивление (ССС) (7.2%). Ефектът на sildenafil върху смъртността е неизвестен.

5.2. Фармакокинетични свойства



Абсорбция:

Sildenafil се резорбира бързо. Наблюдаваните максимални плазмени концентрации се достигат за 30 до 120 минути (средно 60 минути) при перорално дозиране на гладно. Средната абсолютна орална бионаличност е 41% (диапазон 25-63%). След трикратен перорален прием на sildenafil 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 sildenafil. При пациенти с белодробна артериална хипертония оралната бионаличност на sildenafil след прием на 80 mg три пъти дневно е била средно с 43% (90% CI: 27% - 60%) по-висока, отколкото при по-ниските дози.

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

Разпределение:

Средният равновесен обем на разпределение (V_d) на sildenafil е 105 l, което показва разпределение в тъканите. След перорален прием на 20 mg три пъти дневно средната максимална равновесна обща плазмена концентрация на sildenafil е приблизително 113 ng/ml. Sildenafil и основният му циркулиращ N-desmethyl-метаболит са приблизително 96% свързани с плазмените протеини. Свързването с плазмените протеини е независимо от общите лекарствени концентрации.

Метаболизъм:

Клирънсът на sildenafil се осъществява предимно от чернодробните микрозомни изоензими CYP3A4 (главен път) и CYP2C9 (второстепенен път). Главният циркулиращ метаболит се получава чрез N-деметиране на sildenafil. Този метаболит има профил на фосфодиестеразна селективност подобен на sildenafil и *in vitro* афинитет към ФДЕ5 приблизително 50% от този на изходното лекарство. N-desmethyl-метаболитът се метаболизира допълнително с окончателен полуживот приблизително 4 часа. При пациенти с белодробна артериална хипертония плазмените концентрации на N-desmethyl-метаболита са приблизително 72% от тези на sildenafil след прием на 20 mg три пъти дневно (което означава, че приносът му към фармакологичното действие на sildenafil е 36%). Допълнителното му отражение върху ефикасността е неизвестно.

Елиминиране:

Общият телесен клирънс на sildenafil е 41 l/h с произтичащ полуживот за терминалната фаза от 3-5 часа. След перорално или интравенозно приложение sildenafil 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).

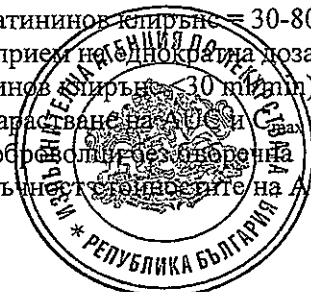
Фармакокинетика при специфични групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст:

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

Бъбречна недостатъчност:

При доброволци с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс = 30-80 ml/min) фармакокинетиката на sildenafil не се е променила след прием на еднократна доза от 50 mg. При доброволци с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) клирънсът на sildenafil 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 бъбречна недостатъчност. Освен това при лица с тежка бъбречна недостатъчност концентрациите на AUC и



C_{\max} за N-desmethyl-метаболита са били 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 sildenafil е бил понижен, което е довело до нарастване на AUC (85%) и C_{\max} (47%) спрямо съответна по възраст група доброволци без чернодробна недостатъчност. В допълнение при циротици стойностите на AUC и C_{\max} за N-desmethyl -метаболита са били значимо по-високи съответно със 154% и 87% спрямо лица с нормална чернодробна функция. Фармакокинетиката на sildenafil при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност не е проучена.

Популационна фармакокинетика:

При пациенти с белодробна артериална хипертония средните равновесни концентрации са били с 20 – 50% по-високи в рамките на проучения диапазон на дозиране от 20-80 mg три пъти дневно, отколкото при здрави доброволци. Отчетено е удвояване на C_{\max} спрямо здрави доброволци. Тези две наблюдения сочат по-нисък клирънс и/или по-висока орална бионаличност на sildenafil при пациенти с белодробна артериална хипертония в сравнение със здрави доброволци.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, базиращи се на конвенционални проучвания за фармакологична безопасност, токсичност при многократен прием, генотоксичност и карциногенен потенциал, фертилитет и ембрионално/фетално развитие не са разкрили специфичен риск за човека.

В поколения на плъхове, които са били третирани пре- и постнатално с 60 mg/kg sildenafil, е наблюдаван по-малък брой на новородените, по-ниско тегло на новородените на първия ден и понижена 4-дневна преживяемост при експозиции, които са били приблизително 50 пъти по-големи от прогнозираната експозиция при човека при прием на 20 mg три пъти дневно. Тези ефекти са били наблюдавани при експозиции, за които е преценено че надхвърлят в достатъчна степен максималната експозиция при човека, което показва слабо съответствие с клиничната употреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:
microcrystalline cellulose
calcium hydrogen phosphate (anhydrous)
croscarmellose sodium
magnesium stearate

Филмово покритие:
hypromellose
titanium dioxide (E171)
lactose monohydrate
glycerol triacetate

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма.

6.3. Срок на годност

5 години.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение



Да не се съхранява при температури над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/алуминиево фолио с 90 таблетки в една опаковка (15 таблетки в блистер).

6.6. Инструкции за употреба

Няма специфични изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PFIZER EUROPE MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, England CT13 9NJ

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА РЕГИСТРАЦИЯ/ПРЕРЕГИСТРАЦИЯ

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

