

UA/19705/02/02
вип 15.10.2022.21

КОРОТКИЙ ОГЛЯД ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

<[Назва лікарського засобу]> 20 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20 мг силденафілу (у вигляді цитрату).

Повний перелік допоміжних речовин зазначений у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Білі або майже білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання до застосування

Дорослі

Лікування пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією II і III функціонального класу за класифікацією ВООЗ з метою покращення толерантності до фізичного навантаження. Була продемонстрована ефективність препарату при лікуванні первинної легеневої гіпертензії та легеневої гіпертензії, асоційованої із захворюванням сполучної тканини.

Діти

Лікування легеневої артеріальної гіпертензії у дітей від 1 до 17 років. Ефективність препарату щодо посилення толерантності до фізичного навантаження або покращення гемодинаміки була продемонстрована при лікуванні первинної легеневої артеріальної гіпертензії та легеневої гіпертензії, асоційованої із вродженими вадами серця (див. розділ 5.1).

4.2 Спосіб застосування та дози

Розпочинати і контролювати лікування має лікар із досвідом лікування легеневої артеріальної гіпертензії. У разі клінічного погіршення під час лікування препаратом <[Назва лікарського засобу]> слід розглянути можливість застосування альтернативної терапії.

інфексар
Згідно
з оригіналом

АМЕРІ Б А
АЦАЛЬБІК ВІДАЛУ
РЕГУЛЯТОРНОГО



ДозуванняДорослі

Рекомендована доза – 20 мг тричі на добу. Якщо застосування наступної дози препарату було пропущене, слід якнайшвидше прийняти наступну дозу та продовжувати застосування препарату у звичайному режимі. Не слід застосовувати подвійну дозу препарату для того, щоб компенсувати пропущену дозу.

Діти (від 1 до 17 років)

Для дітей від 1 до 17 років із масою тіла до 20 кг рекомендована доза становить 10 мг тричі на добу, якщо маса тіла перевищує 20 кг, доза становить 20 мг тричі на добу. Не слід застосовувати дозу, що перевищує рекомендовану, для лікування дітей із легеневою артеріальною гіпертензією (див. розділи 4.4 та 5.1). Дозу 20 мг не слід застосовувати дітям, де доцільним є призначення 10 мг тричі на добу. Для пацієнтів із масою тіла до 20 кг та малих дітей, які не можуть проковтнути таблетку, доступні інші фармацевтичні форми

Пацієнти, які застосовують інші лікарські засоби

Взагалі будь-яку корекцію дози слід проводити тільки після ретельної оцінки співвідношення користі та ризику. У разі призначення силденафілу пацієнтам, які вже застосовують інгібітори СYP3A4, такі як еритроміцин або саквінавір, слід розглянути можливість зниження дози препарату до 20 мг 2 рази на добу. У разі одночасного застосування силденафілу з такими більш потужними інгібіторами СYP3A4, як кларитроміцин, телітроміцин і нефазодон, дозу препарату рекомендується знизити до 20 мг 1 раз на добу. Щодо застосування силденафілу у комбінації з найбільш потужними інгібіторами СYP3A4 див. розділ 4.3. Корекція дози силденафілу може бути необхідною у разі його застосування одночасно із індукторами СYP3A4 (див. розділ 4.5).

Особливі групи пацієнтівПацієнти літнього віку (старше 65 років)

Немає необхідності у корекції дози пацієнтам літнього віку. Клінічна ефективність, що характеризується відстанню, пройденою за 6 хвилин, у пацієнтів літнього віку може бути меншою.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Пацієнтам з порушенням функції нирок, у тому числі з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30мл/хв), корекція початкової дози не потрібна. Необхідність зниження дози препарату до 20 мг 2 рази на добу може бути розглянута після ретельної оцінки користі і ризику і тільки тоді, коли лікування погано переноситься.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Пацієнтам із порушенням функції печінки (клас А і В за класифікацією Чайлда - П'ю) корекція початкової дози не потрібна. Необхідність зниження дози препарату до 20 мг 2 рази на добу може бути розглянута після ретельної оцінки користі і ризику і тільки тоді, коли лікування погано переноситься.

<[Назва лікарського засобу]> протипоказаний пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за Чайлдом-П'ю) (див. розділ 4.3).

Діти віком до 1 року та новонароджені

Силденафіл не слід застосовувати немовлятам зі стійкою легеневою гіпертензією та новонародженим, оскільки це показання не входить до переліку затверджених і



такого лікування переважають потенційну користь (див. розділ 5.1). Безпека та ефективність застосування <[Назва лікарського засобу]> для лікування інших станів дітям віком до 1 років не встановлена. Інформація щодо цього відсутня.

Припинення лікування

Обмежені дані свідчать, що раптове припинення прийому <[Назва лікарського засобу]> не пов'язане з загостренням легеневої артеріальної гіпертензії. Однак щоб уникнути можливого раптового загострення внаслідок відміни препарату, слід розглянути можливість поступового зниження дози. У період припинення лікування необхідно забезпечити ретельний моніторинг.

Спосіб застосування

<[Назва лікарського засобу]> призначений тільки для перорального застосування. Інтервал між прийомом таблеток повинен становити від 6 до 8 годин незалежно від прийому їжі.

4.3 Протипоказання

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого із компонентів препарату, зазначених у розділі 6.1.
- Одночасне застосування із донорами оксиду азоту (такими як амілнітрил) або нітратами у будь-якій формі протипоказане, у зв'язку з гіпотензивним ефектом нітратів (див. розділ 5.1).
- Одночасне застосування інгібіторів ФДЕ5 (у тому числі силденафілу) зі стимуляторами гуанілатциклази, такими як ріоцигуат, протипоказане, оскільки може призвести до симптоматичної гіпотензії (див. розділ 4.5).
- Одночасне застосування з найбільш потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад кетоконазолом, ітраконазолом, ритонавіром) (див. розділ 4.5).
- Втрата зору на одне око внаслідок неартеріальної передньої ішемічної нейропатії зорового нерва незалежно від того, чи пов'язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ5 (див. розділ 4.4).
- Силденафіл протипоказаний за наявності захворювань, що наведені нижче, оскільки його безпека не досліджувалася у пацієнтів із такими захворюваннями:
 - тяжке порушення функцій печінки;
 - нещодавно перенесений інсульт або інфаркт міокарда;
 - тяжка артеріальна гіпотензія (артеріальний тиск < 90/50 ммрт.ст.) на початку лікування.

4.4 Особливості щодо застосування

Ефективність силденафілу для пацієнтів із тяжкою легеневою артеріальною гіпертензією (IV функціональний клас) не встановлена. При погіршенні клінічного стану слід застосовувати лікарські засоби, рекомендовані для лікування захворювання тяжкого ступеня (наприклад епопростенол) (див. розділ 4.2). Співвідношення користі силденафілу для пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією I функціонального класу за класифікацією ВООЗ не визначалося.



Клінічні дослідження щодо ефективності застосування силденафілу проводили для таких форм легеневої артеріальної гіпертензії, як первинна (ідіопатична) легенева артеріальна гіпертензія та легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із захворюванням сполучної тканини або з вродженими вадами серця (див. розділ 5.1). Застосування силденафілу при інших формах легеневої артеріальної гіпертензії не рекомендується.

У довгостроковому розширеному дослідженні серед дітей спостерігалось збільшення смертей у пацієнтів, яким вводили дози, що перевищували рекомендовану. Тому не слід застосовувати дозу, що перевищує рекомендовану, для лікування дітей із легеневою артеріальною гіпертензією (див. розділи 4.2 та 5.1).

Пігментна дистрофія сітківки

Безпека силденафілу не досліджувалася у пацієнтів із встановленими спадковими дегенеративними порушеннями сітківки, такими як пігментна дистрофія сітківки (у деяких із цих пацієнтів наявні генетичні порушення ретинальної фосфодіестерази), тому застосовувати препарат цієї категорії пацієнтів не рекомендується.

Судинорозширювальна дія

Перед застосуванням силденафілу лікарі мають ретельно зважити, чи може легка або помірна судинорозширювальна дія силденафілу несприятливо вплинути на пацієнтів із певними супутніми станами, наприклад із гіпотонією, тяжким порушенням відтоку крові з лівого шлуночка або вегетативною дисфункцією (див. розділ 4.4).

Фактори ризику серцево-судинних захворювань

Під час постмаркетингового періоду повідомляли про тяжкі побічні реакції з боку серцево-судинної системи, включаючи інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, раптову серцеву смерть, шлуночкову аритмію, цереброваскулярні крововиливи, транзиторну ішемічну атаку, артеріальну гіпертензію та артеріальну гіпотензію, які за часом збігалися із застосуванням силденафілу для лікування еректильної дисфункції. У більшості пацієнтів, але не у всіх, існували фактори ризику серцево-судинних захворювань. Багато таких побічних реакцій спостерігалось під час або одразу після статевого акту, і лише кілька трапилося невдовзі після застосування препарату без сексуальної активності. Тому неможливо визначити, чи пов'язаний розвиток таких побічних реакцій безпосередньо з факторами ризику, чи їх розвиток зумовлений іншими чинниками.

Пріапізм

Засоби для лікування еректильної дисфункції, у тому числі і силденафіл, слід призначати з обережністю пацієнтам з анатомічними деформаціями пеніса (такими як ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні) або пацієнтам зі станами, що сприяють розвитку пріапізму (такими як серпоподібноклітинна анемія, множинна мієлома або лейкемія).

Повідомляли про випадки подовженої ерекції та пріапізму. Якщо ерекція триває більш ніж 4 години, пацієнтам слід негайно звернутися за медичною допомогою. У разі відсутності негайного лікування пріапізм може призвести до пошкодження тканин пеніса та до стійкої втрати потенції (див. розділ 4.8).

Вазооклюзивні кризи у пацієнтів із серпоподібноклітинною анемією

Силденафіл не слід застосовувати пацієнтам із легеневою артеріальною гіпертензією та вторинною щодо серпоподібноклітинної анемії. У клінічному дослідженні встановлено, що пацієнти з вазооклюзивних кризів, що потребували госпіталізації, реєструвалися частіше у пацієнтів, які застосовували силденафіл, порівняно із пацієнтами, які застосовували плацебо.



призвело до передчасного завершення цього дослідження.

Вплив на зір

Находили спонтанні повідомлення про виникнення дефектів зору асоційовано із застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5. Про випадки неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва, що є рідкісним станом, надходили спонтанні повідомлення та повідомляли у наглядovому дослідженні як про асоційовані із застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5 (див. розділ 4.8). У разі раптового порушення зору застосування препарату слід припинити та негайно звернутися до лікаря (див. розділ 4.3).

Одночасне застосування з блокаторами α -адренорецепторів

Пацієнтам, які застосовують блокатори α -адренорецепторів, застосовувати силденафіл слід з обережністю, оскільки така комбінація може призвести до симптоматичної гіпотензії у деяких схильних до цього пацієнтів (див. розділ 4.5). З метою мінімізації можливого розвитку постуральної гіпотензії у пацієнтів, які застосовують блокатори α -адренорецепторів, їх стан потрібно стабілізувати за допомогою блокаторів α -адренорецепторів до початку застосування силденафілу. Слід проінформувати пацієнтів, як діяти у разі появи симптомів ортостатичної гіпотензії.

Вплив на кровотечі

Дослідження тромбоцитів людини продемонстрували, що *in vitro* силденафіл потенціює антиагрегаційні ефекти натрію нітросуриду. Немає жодної інформації щодо безпеки застосування силденафілу пацієнтам із порушеннями згортання крові або гострою пептичною виразкою. Таким чином, застосування силденафілу пацієнтам цієї групи можливе лише після ретельної оцінки співвідношення користі та ризиків.

Одночасне застосування з антагоністами вітаміну К

У пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією ризик виникнення кровотечі може бути вищим у випадку, коли силденафіл починають застосовувати пацієнтам, які вже застосовують антагоністи вітаміну К, особливо це стосується пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією, асоційованою із захворюванням сполучної тканини.

Оклюзивні захворювання вен

Немає даних щодо застосування силденафілу пацієнтам з легеневою гіпертензією, спричиненою легневим оклюзивним захворюванням вен. У таких пацієнтів при застосуванні вазодилаторів (головним чином простацикліну) були зареєстровані випадки розвитку небезпечного для життя набряку легень. Таким чином, якщо при застосуванні силденафілу пацієнтам із легеневою гіпертензією виникають ознаки набряку легень, слід запідозрити можливість наявності асоційованого оклюзивного захворювання вен.

Застосування силденафілу у комбінації з босентаном

Відсутні переконливі дані щодо ефективності застосування силденафілу пацієнтам, які отримують терапію босентаном (див. розділи 4.5 та 5.1).

Одночасне застосування з іншими інгібіторами ФДЕ5

Безпеку та ефективність одночасного застосування силденафілу з іншими інгібіторами ФДЕ5 або іншими препаратами для лікування гіпертензії легеневої артерії, які м



силденафіл, чи з іншими препаратами для лікування еректильної дисфункції не вивчали, тому таке застосування не рекомендується (див. розділ 4.5).

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/таблетка натрію, тобто практично є безнатрієвим.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Вплив інших лікарських засобів на силденафіл

Дослідження *in vitro*

Метаболізм силденафілу відбувається переважно з участю ізоформи 3A4 (головний шлях) та ізоформи 2C9 (другорядний шлях) цитохрому P450 (CYP). Тому інгібітори цих ізоферментів можуть знижувати кліренс силденафілу, а індуктори цих ізоферментів можуть підвищувати кліренс силденафілу. Для рекомендацій стосовно корекції дози див. пункт 4.2 та 4.3.

Дослідження *in vivo*

Була проведена оцінка одночасного застосування силденафілу перорально та епопростенолу внутрішньовенно (див. розділ 4.8 та 5.1).

Ефективність та безпека одночасного застосування силденафілу та інших засобів для лікування легеневої артеріальної гіпертензії (наприклад амбрисентану, ілопросту) не досліджувалися у ході контрольованих клінічних випробувань. Тому застосовувати ці препарати одночасно слід з обережністю.

Безпека і ефективність одночасного застосування силденафілу з іншими інгібіторами ФДЕ5 не досліджувалися у пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією (див. розділ 4.4).

Результати популяційного фармакокінетичного аналізу даних, отриманих у ході клінічних досліджень легеневої артеріальної гіпертензії, свідчать про зниження кліренсу силденафілу та/або підвищення його біодоступності при пероральному застосуванні одночасно із субстратами CYP3A4 та у комбінації з субстратами CYP3A4 і блокаторами β -адренорецепторів. Застосування цих засобів було єдиним чинником, що статистично достовірно впливало на фармакокінетику силденафілу у пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією. Експозиція силденафілу у пацієнтів, які застосовують субстрати CYP3A4 та субстрати CYP3A4 плюс β -блокатори, була відповідно на 43 % і 66 % вищою порівняно з пацієнтами, які не застосовували препарати цих класів. При застосуванні дози 80 мг 3 рази на добу експозиція силденафілу була у 5 разів вищою порівняно з експозицією, що спостерігалася при застосуванні дози 20 мг 3 рази на добу. Цей діапазон концентрацій охоплює збільшення експозиції силденафілу, що спостерігалася у спеціально розроблених дослідженнях взаємодії препарату з інгібіторами CYP3A4 (за винятком найбільш потужних інгібіторів CYP3A4, наприклад кетоконазолу, ітраконазолу, ритонавіру).

Індуктори CYP3A4 мають істотний вплив на фармакокінетику силденафілу у пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією, що було підтверджено у ході клінічного дослідження взаємодії з індуктором CYP3A4 босentanом *in vivo*.

У ході дослідження з участю здорових добровольців одночасне застосування 120 мг босentanу (помірний індуктор CYP3A4, CYP2C9 та, можливо, CYP2C19) двічі на добу з силденафілу у рівноважному стані (80 мг тричі на добу) призводило до зниження експозиції силденафілу на 63 %. Популяційний фармакокінетичний аналіз даних клінічних досліджень застосування силденафілу дорослим пацієнтам із легеневою артеріальною гіпертензією



гіпертензією, у тому числі 12-тижневого дослідження оцінки ефективності та безпеки перорального застосування силденафілу у дозі 20 мг 3 рази на добу додатково до терапії стабільними дозами босентану (62,5-125 мг 2 рази на добу), свідчить про зменшення експозиції силденафілу при одночасному застосуванні з босентаном, подібне до зменшення, що спостерігали у здорових добровольців (див. розділ 4.4 та 5.1).

Необхідно ретельно контролювати ефективність застосування силденафілу пацієнтам, які одночасно застосовують такі потужні індуктори CYP3A4, як карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, звіробій і рифампіцин.

Одночасне застосування інгібітора ВІЛ-протеази ритонавіру, дуже потужного інгібітора P450, у стані рівноважної концентрації (500 мг двічі на добу) та силденафілу (разова доза 100 мг) призводило до підвищення C_{max} силденафілу на 300 % (у 4 рази) та підвищення плазмової AUC силденафілу на 1000 % (у 11 разів). Через 24 години плазмові рівні силденафілу все ще становили приблизно 200 нг/мл порівняно з рівнем приблизно 5 нг/мл, характерним для застосування силденафілу окремо, що відповідає значному впливу ритонавіру на широкий спектр субстратів P450. На підставі цих фармакокінетичних даних одночасне застосування силденафілу та ритонавіру пацієнтам із легеневою артеріальною гіпертензією протипоказане (див. розділ 4.3).

Одночасне застосування інгібітора ВІЛ-протеази саквінавіру, інгібітора CYP3A4, у дозі, що забезпечує рівноважну концентрацію (1200 мг тричі на добу), та силденафілу (100 мг разово) призводило до підвищення C_{max} силденафілу на 140 % та збільшення системної експозиції (AUC) силденафілу на 210 %. Не виявлено впливу силденафілу на фармакокінетику саквінавіру. Для рекомендацій стосовно корекції дози див. розділ 4.2.

При застосуванні 100 мг силденафілу разово та еритроміцину, помірного інгібітора CYP3A4, у рівноважному стані (500 мг двічі на добу протягом 5 днів) спостерігалось підвищення системної експозиції силденафілу на 182% (AUC). Для рекомендацій стосовно корекції дози див. розділ 4.2. У здорових добровольців чоловічої статі не спостерігалось впливу азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 діб) на AUC, C_{max} , T_{max} , константу швидкості елімінації та подальший період напіввиведення силденафілу або його головного циркулюючого метаболіту. Корекція дози не потрібна. Циметидин (інгібітор цитохрому P450 та неспецифічний інгібітор CYP3A4) у дозі 800 мг при одночасному застосуванні із силденафілом у дозі 50 мг у здорових добровольців призводив до підвищення плазмових концентрацій силденафілу на 56 %. Корекція дози не потрібна.

Очікується, що ефекти таких найбільш потужних інгібіторів CYP3A4, як кетоконазол та ітраконазол, будуть аналогічні ефектам ритонавіру (див. розділ 4.3). Очікується, що ефекти таких інгібіторів CYP3A4, як кларитроміцин, телітроміцин і нефазодон, будуть меншими, ніж ефекти ритонавіру, та більшими, ніж ефекти інгібіторів CYP3A4, таких як саквінавір або еритроміцин. Припускають, що експозиція збільшиться у 7 разів. Тому при застосуванні інгібіторів CYP3A4 рекомендується проводити корекцію дозування (див. розділ 4.2).

Результати популяційного фармакокінетичного аналізу серед пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією вказують на те, що одночасне застосування силденафілу та комбінації блокаторів β -адренорецепторів із субстратами CYP3A4 може призвести до додаткового підвищення експозиції силденафілу порівняно з його застосуванням тільки із субстратами CYP3A4.

Грейпфрутовий сік є слабким інгібітором CYP3A4 у стінці кишечника і може спричинити помірне підвищення плазмових рівнів силденафілу. Корекція дози не потрібна, але одночасне застосування грейпфрутового соку та силденафілу не рекомендується.

Однократне застосування антацидних засобів (магнію гідроксиду/алюмінію гідроксиду) не впливає на біодоступність силденафілу.

Одночасне застосування пероральних контрацептивів (30 мкг етинілестрадіолу



левоноргестрелу) не впливало на фармакокінетику силденафілу.

Нікорандил є гібридним активатором калієвих каналів і нітратом. У зв'язку з наявністю нітратного компонента він має здатність до серйозної взаємодії з силденафілом (див. розділ 4.3).

Вплив силденафілу на інші лікарські засоби

Дослідження *in vitro*

Силденафіл – слабкий інгібітор ізоформ 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 цитохрому P450 (IC₅₀ > 150 мкмоль).

Немає даних щодо взаємодії силденафілу із неспецифічними інгібіторами фосфодіестерази, такими як теофілін або дипіридамола.

Дослідження *in vivo*

При застосуванні силденафілу (50 мг) одночасно з толбутамідом (250 мг) або варфарином (40 мг), що також метаболізуються системою CYP2C9, значущих взаємодій не спостерігалось.

Силденафіл не мав суттєвого впливу на експозицію аторвастатину (AUC збільшилася на 11 %), що вказує на відсутність клінічно значущого впливу силденафілу на CYP3A4.

Взаємодії між силденафілом (100 мг разово) та аценокумаролом не спостерігалось.

Силденафіл (50 мг) не збільшує часу кровотечі, спричиненої застосуванням ацетилсаліцилової кислоти (150 мг).

Силденафіл (50 мг) не посилював гіпотензивний ефект алкоголю у здорових добровольців при середніх максимальних рівнях алкоголю в крові 80 мг/дл.

У ході дослідження серед здорових добровольців силденафіл у рівноважному стані (80 мг 3 рази на добу) призвів до збільшення AUC босентану (125 мг 2 рази на добу) на 50 %. Популяційний фармакокінетичний аналіз даних дослідження за участі дорослих пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією з базовою терапією босентаном (62,5-125 мг 2 рази на добу) свідчить про підвищення [20 % (95 % довірчий інтервал (ДІ): 9,8–30,8)] AUC босентану при одночасному застосуванні силденафілу в рівноважному стані (20 мг 3 рази на добу) з меншою магнітудою, ніж спостерігали у здорових добровольців при одночасному застосуванні 80 мг силденафілу 3 рази на добу (див. розділ 4.4 та 5.1).

Під час спеціального дослідження взаємодії, у якому силденафіл (100 мг) застосовувався одночасно з амлодипіном пацієнтами з артеріальною гіпертензією, спостерігалось додаткове зниження систолічного артеріального тиску у пацієнтів, які знаходилися у положенні лежачи на спині, на 8 мм рт. ст. Відповідне додаткове зниження діастолічного артеріального тиску у положенні лежачи на спині становило 7 мм рт. ст. За величиною ці додаткові зниження артеріального тиску були аналогічні тим, що спостерігалися при застосуванні здоровими добровольцями тільки силденафілу.

У ході досліджень специфічної взаємодії лікарських засобів блокатор альфа-адренорецепторів доксазозин (4 мг та 8 мг) та силденафіл (25 мг, 50 мг та 100 мг) застосовувалися одночасно пацієнтам із доброякісною гіперплазією передміхурової залози, стабілізація стану яких була досягнута при застосуванні доксазозину. У цих популяціях спостерігалось середнє додаткове зниження артеріального тиску у положенні пацієнта лежачи на 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. та 8/4 мм рт. ст. та середнє зниження артеріального тиску у положенні стоячи на 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст., 4/5 мм рт. ст. відповідно. При одночасному застосуванні силденафілу та доксазозину у пацієнтів, стабілізація стану яких була досягнута при застосуванні доксазозину, іноді повідомлялось про розвиток симптоматичної ортостатичної гіпотензії. У цих повідомленнях йшлося про випадки запаморочення та стан перед непритомністю, але без синкопе. Однією з причин застосування силденафілу пацієнтам, які застосовують блокатори α-адренорецепторів



може призвести до симптоматичної гіпотензії у схильних до цього осіб (див. розділ 4.4). Силденафіл у дозі 100 мг не впливав на фармакокінетичні показники інгібіторів ВІЛ-протеази, саквінавіру, який є субстратом/інгібітором CYP3A4.

Відповідно до відомого впливу на метаболізм оксиду азоту/цГМФ (див. розділ 5.1), силденафіл потенціював гіпотензивні ефекти нітратів, тому його одночасне застосування з донорами оксиду азоту або нітратами у будь-якій формі протипоказане (див. розділ 4.3).

Ріоцигуат: Доклінічні дослідження продемонстрували адитивний системний ефект зниження артеріального тиску при одночасному застосуванні інгібіторів ФДЕ5 з ріоцигуатом. Клінічні дослідження продемонстрували, що ріоцигуат посилює гіпотензивну дію інгібіторів ФДЕ5. У пацієнтів, які брали участь у дослідженні, не спостерігалось позитивного клінічного ефекту при одночасному застосуванні інгібіторів ФДЕ5 з ріоцигуатом. Протипоказане одночасне застосування ріоцигуату з інгібіторами ФДЕ5 (у тому числі із силденафілом) (див. розділ 4.3).

Силденафіл не мав клінічно значущого впливу на рівні пероральних контрацептивів (етинілестрадіол 30 мкг та левоноргестрел 150 мкг) у плазмі крові.

Діти

Дослідження взаємодії проводились тільки серед дорослого населення.

4.6 Фертильність, період вагітності та годування груддю

Жінки репродуктивного віку та засоби контрацепції для чоловіків та жінок

У зв'язку із відсутністю достатньої кількості інформації щодо ефектів силденафілу у вагітних жінок, застосовувати даний препарат жінкам репродуктивного віку, які можуть завагітніти, не рекомендується, окрім випадків, коли застосовуються належні засоби контрацепції.

Вагітність

Дані щодо застосування силденафілу вагітним жінкам відсутні. Дослідження на тваринах не виявили прямого або опосередкованого шкідливого впливу на перебіг вагітності та розвиток плода. Дослідження на тваринах виявили токсичний вплив на постнатальний розвиток (див. розділ 5.3). У зв'язку з відсутністю даних <[Назва лікарського засобу]> призначають вагітним жінкам лише у крайньому випадку.

Період годування груддю

Немає адекватних та добре контрольованих досліджень у жінок в період годування груддю. Дані отримані від однієї жінки показують, що силденафіл та його активний метаболіт N-десметилсилденафіл виділяються в грудне молоко у дуже невеликій кількості. Немає клінічних даних стосовно побічних реакцій у дітей, яких годували груддю під час застосування препарату, проте очікується, що кількість, яка потрапляє до організму з молоком не стане причиною побічних реакцій. Лікарі, які призначають даний препарат матерям в період годування груддю, мають ретельно зважити клінічну необхідність застосування препарату для матері та будь-який потенційний ризик виникнення побічних реакцій у дітей, яких в цей час годують груддю.

Фертильність

Дані доклінічних досліджень не вказують на існування особливого ризику для людського організму на підставі стандартних досліджень фертильності (див. розділ 5.3).



4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами

Силденафіл чинить помірний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом та іншими механізмами.

Оскільки при застосуванні силденафілу повідомляли про випадки запаморочення та порушення з боку органів зору, перед тим як сідати за кермо транспортного засобу або працювати з іншими механізмами, пацієнтам необхідно з'ясувати, якою є їхня індивідуальна реакція на застосування препарату.

4.8 Побічні реакції

Огляд профілю безпеки

У рамках базового плацебо-контрольованого дослідження застосування силденафілу при легеневій артеріальній гіпертензії усього 207 пацієнтів пройшли рандомізацію і отримували лікування силденафілом в дозі 20 мг, 40 мг або 80 мг 3 рази на добу і 70 пацієнтів було рандомізовано для отримання плацебо. Тривалість лікування становила 12 тижнів. Загальна частота припинення лікування серед пацієнтів, які отримували силденафіл у дозах 20 мг, 40 мг і 80 мг тричі на добу, становила 2,9%, 3,0% і 8,5% відповідно, порівняно з 2,9% у групі плацебо. З 277 пацієнтів, які отримували лікування в рамках базового дослідження, 259 взяли участь у довгостроковому подовженому дослідженні. Вони отримували дози до 80 мг тричі на добу (що в 4 рази перевищує рекомендовану дозу 20 мг тричі на добу), і через 3 роки 87% з 183 пацієнтів з групи досліджуваного лікування отримували силденафіл в дозі 80 мг тричі на добу.

У рамках плацебо-контрольованого дослідження застосування силденафілу як допоміжної терапії при внутрішньовенному застосуванні епопростенолу при легеневій артеріальній гіпертензії усього 134 пацієнти отримували лікування силденафілом (за умов фіксованого підбору дози, починаючи з 20 мг, до 40 мг і потім до 80 мг тричі на добу відповідно до переносимості) і епопростенолом; 131 пацієнт отримував плацебо і епопростенол. Тривалість лікування становила 16 тижнів. Загальна частота припинення лікування внаслідок розвитку побічних реакцій серед пацієнтів, які отримували силденафіл/епопростенол, становила 5,2 % порівняно з 10,7 % серед пацієнтів, які отримували плацебо/епопростенол. Побічні реакції, про які повідомлялося вперше та які спостерігалися частіше у групі силденафілу/епопростенолу, належали почервоніння очей, затуманення зору, закладеність носа, нічна пітливість, біль у спині і сухість у роті. Відомі побічні реакції, а саме головний біль, прилив крові до обличчя, біль у кінцівках і набряк, спостерігалися з більшою частотою у пацієнтів, які отримували силденафіл/епопростенол, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо/епопростенол. Із пацієнтів, які пройшли первинне дослідження, 242 взяли участь у довгостроковому подовженому дослідженні. Вони отримували дози до 80 мг тричі на добу, і через 3 роки 68 % з 133 пацієнтів з групи досліджуваного лікування отримували силденафіл у дозі 80 мг тричі на добу.

У 2 плацебо-контрольованих дослідженнях застосування силденафілу побічні реакції мали, як правило, легкий і помірний ступінь тяжкості. Найчастішими побічними реакціями (із частотою $\geq 10\%$), що виникали при застосуванні силденафілу порівняно з плацебо були: головний біль, припливи крові, диспепсія, діарея і біль у кінцівках.

Таблиця побічних реакцій

Побічні реакції, що виникали у $> 1\%$ пацієнтів, які застосовували силденафіл, спостерігалися частіше (різниця $> 1\%$) при застосуванні силденафілу у б



дослідженні або згідно з комбінованими результатами обох плацебо-контрольованих досліджень силденафілу при лікуванні легеневої артеріальної гіпертензії у дозах 20, 40 або 80 мг тричі на день, наведені нижче та розподілені за класами і частотою виникнення (дуже часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$, рідко $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$ і частота невідома (не можна оцінити за наявними даними)). У кожній колонці побічні реакції представлені у порядку зменшення тяжкості.

Реакції, що спостерігалися після виходу препарату на ринок, зазначені курсивом.

Класифікація MedDRA (версія 14.0)	Частота	Побічна реакція
Інфекції та інвазії	Часто	Запалення підшкірно-жирового шару, грип, бронхіт, синусити, риніт, гастроентерит
З боку крові та лімфатичної системи	Часто	Анемія
З боку метаболізму та обміну речовин	Часто	Затримка рідини
З боку психіки	Часто	Безсоння, тривожність
З боку нервової системи	Дуже часто	Головний біль
	Часто	Мігрень, тремор, парестезії, відчуття печіння, гіпестезія
З боку органів зору	Часто	Крововилив у сітківку, порушення зору, нечіткість зору, фотофобія, хроматопсія, ціанопсія, подразнення очей, почервоніння очей
	Нечасто	Зниження гостроти зору, диплопія, незвичні відчуття в очах
	Частота невідома	<i>Неартеріальна передня ішемічна невротія зорового нерва*, оклюзія судин сітківки*, дефект поля зору*</i>
З боку органів слуху і рівноваги	Часто	Запаморочення
	Частота невідома	<i>Раптова втрата слуху</i>
З боку судинної системи	Дуже часто	Припливи
	Частота невідома	<i>Артеріальна гіпотензія</i>
З боку органів дихання, грудної клітини та середостіння	Часто	Носова кровотеча, кашель, закладеність носа
З боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	Діарея, диспепсія
	Часто	Гастрит, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, геморої, здуття живота, сухість у роті
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто	Алопеція, еритема, нічна пітливість
	Частота невідома	<i>Висипання</i>
З боку опорно-рухового апарату та сполучних тканин	Дуже часто	Біль у кінцівках
	Часто	Міалгія, біль у спині
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Нечасто	Гематурія
З боку репродуктивної системи і	Нечасто	Кровотеча зі статевого члена



молочних залоз		гематоспермія, гінекомастія
	Частота невідома	<i>Пріанізм, підвищена ерекція</i>
Загальні розлади та розлади у місці введення препарату	Часто	Гіпертермія

*Небажані явища/побічні реакції, що спостерігалися з невідомою частотою у чоловіків, які застосовували силденафіл для лікування еректильної дисфункції.

Діти

У ході плацебо-контрольованого дослідження силденафілу за участю пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією віком 1-17 років усього 174 пацієнта отримали низьку (10 мг для пацієнтів > 20 кг; у групі низької дози не було пацієнтів масою ≤ 20 кг), середню (10 мг для пацієнтів масою ≥ 8-20 кг; 20 мг для пацієнтів масою ≥ 20-45 кг; 40 мг для пацієнтів масою > 45 кг) або високу (20 мг для пацієнтів масою ≥ 8-20 кг; 40 мг для пацієнтів масою ≥ 20-45 кг; 80 мг для пацієнтів масою > 45 кг) дозу силденафілу тричі на добу; 60 пацієнтів отримували плацебо.

Побічні реакції, що спостерігалися у цьому дослідженні, були загалом співставні таким у дорослих (див. таблицю). Найчастішими побічними реакціями, що спостерігалися (з частотою ≥ 1%) у пацієнтів, які застосовували силденафіл (у комбінованих дозах), і з частотою > 1% порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, були підвищення температури тіла, інфекція верхніх дихальних шляхів (кожна з частотою 11,5%), блювання (10,9%), підвищення ерекції (у тому числі раптова ерекція у чоловіків) (9,0%), нудота, бронхіт (кожна з частотою 4,6%), фарингіт (4,0%), нежить (3,4%), пневмонія і риніт (кожна з частотою 2,9%).

З 234 дітей, які отримували лікування у рамках короткострокового плацебо-контрольованого дослідження, 220 пацієнтів взяли участь у довгостроковому розширеному дослідженні. Пацієнти, які отримували активну терапію силденафілом, продовжили лікування із застосуванням того ж терапевтичного режиму; пацієнти, які в короткостроковому дослідженні входили в групу плацебо, були рандомізовані для застосування силденафілу.

Найчастіші побічні реакції, зареєстровані протягом короткострокового і довгострокового досліджень, були загалом подібними таким, що спостерігалися у ході короткострокового дослідження. До побічних реакцій, що виникали з частотою > 10 % у 229 пацієнтів, які отримували лікування силденафілом (група комбінованої дози, що включала 9 пацієнтів, які не взяли участі у довгостроковому дослідженні), відносилися інфекція верхніх дихальних шляхів (31 %), головний біль (26 %), блювання (22 %), бронхіт (20 %), фарингіт (18 %), підвищення температури тіла (17 %), діарея (15 %), грип та носова кровотеча (кожна з частотою 12 %). Більшість із цих побічних реакцій розцінювалися як легкі або помірно тяжкі.

Серйозні побічні реакції були зареєстровані у 94 (41 %) з 229 пацієнтів, які отримували силденафіл. Із 94 пацієнтів з серйозними побічними реакціями 14/55 (25,5 %) належали до групи застосування низької дози, 35/74 (47,3 %) – середньої дози і 45/100 (45 %) – високої дози. Найчастішими серйозними побічними реакціями, що спостерігалися з частотою ≥ 1 % у пацієнтів, які отримували силденафіл (комбіновані дози), були пневмонія (7,4 %), серцева недостатність і легенева гіпертензія (кожна з частотою 5,2 %), інфекція верхніх дихальних шляхів (3,1 %), правшлуночкова серцева недостатність і гастроентерит (кожна з частотою 2,6 %), непритомність, бронхіт, бронхопневмонія і легенева артеріальна гіпертензія (кожна з частотою 2,2 %), біль у грудях і карієс (кожна з частотою 1,8 %).



також кардіогенний шок, вірусний гастроентерит і інфекція сечовидільних шляхів (кожна з частотою 1,3 %).

Пов'язаними з лікуванням вважалися такі серйозні побічні реакції: ентероколіт, судоми, гіперчутливість, стридор, гіпоксія, нейросенсорна туговухість та шлуночкова аритмія.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у період постмаркетингового спостереження дуже важливі. Це дає можливість здійснювати контроль співвідношення користь/ризик для лікарських засобів. Фахівців у сфері медичного обслуговування закликають надавати звіт про підозрювані побічні реакції за допомогою державної системи звітування, що зазначена у Додатку V.

4.9 Передозування

Під час клінічних досліджень за участю добровольців у разі застосування разової дози силденафілу до 800 мг побічні реакції були подібними таким, що спостерігалися при застосуванні нижчих доз силденафілу, але вони зустрічалися частіше та були більш тяжкими. Застосування силденафілу у дозі 200 мг спричиняло зростання частоти розвитку побічних реакцій (головного болю, припливів крові, запаморочення, диспепсії, закладеності носа, порушень зору).

У разі передозування при необхідності вдаються до звичайних підтримуючих заходів. Прискорення кліренсу силденафілу при гемодіалізі малоімовірне внаслідок високого ступеня зв'язування препарату з білками плазми крові та відсутності елімінації силденафілу із сечею.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Урологічні препарати, засоби, що застосовуються при еректильній дисфункції;

Код АТХ: G04BE03.

Механізм дії

Силденафіл є потужним та селективним інгібітором цГМФ-специфічної фосфодіестерази 5 (ФДЕ5) у кавернозних тілах, де ФДЕ5 відповідає за розпад цГМФ. Окрім наявності цього ферменту в печеристих тілах статевого члена, ФДЕ5 також присутня у легеневій судинній системі. Таким чином, силденафіл підвищує вміст цГМФ у гладком'язових клітинах легеневих судин, що призводить до їх розслаблення. У пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією це може призвести до вазодилатації легеневого судинного русла і, меншою мірою, до розширення судин системного кровотоку.

Фармакодинамічні ефекти

Дослідження *in vitro* показали селективність впливу силденафілу на ФДЕ5. Ефект силденафілу на ФДЕ5 потужніший, ніж на інші відомі фосфодіестерази. Цей ефект був ще більш потужніший, ніж ефект на ФДЕ6, що бере участь у процесах фотоперетворення.



сітківці. При застосуванні максимальних рекомендованих доз селективність силденафілу до ФДЕ5 у 80 разів перевищує його селективність до ФДЕ1, у 700 разів вища, ніж до ФДЕ2, ФДЕ3, ФДЕ4, ФДЕ7, ФДЕ8, ФДЕ9, ФДЕ10 та ФДЕ11. Зокрема, селективність силденафілу до ФДЕ5 у 4000 разів перевищує його селективність до ФДЕ3 – цАМФ-специфічної ізоформи фосфодіестерази, що бере участь у регуляції серцевої скоротливості.

Силденафіл спричинює легке і минуле зниження системного артеріального тиску, що у більшості випадків не має клінічних проявів. Після тривалого застосування дози 80 мг 3 рази на добу пацієнтами із системною гіпертензією середнє зниження рівня систолічного і діастолічного артеріального тиску порівняно з вихідними показниками становило 9,4 мм рт. ст. та 9,1 мм рт. ст. відповідно. Після тривалого застосування дози 80 мг 3 рази на добу пацієнтами із легеневою артеріальною гіпертензією спостерігалось менш виражене зниження артеріального тиску (зниження як систолічного, так і діастолічного тиску на 2 мм рт. ст.). При застосуванні рекомендованої дози 20 мг 3 рази на добу не спостерігалось зниження ні систолічного, ні діастолічного тиску. Разове застосування силденафілу у дозі до 100 мг перорально у здорових добровольців не призводило до клінічно значущого впливу на показники ЕКГ. Після тривалого застосування у дозі 80 мг 3 рази на добу у пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією не спостерігалось клінічно значущого впливу на показники ЕКГ.

У ході дослідження гемодинамічних ефектів разової дози 100 мг силденафілу перорально у 14 пацієнтів із тяжкою ішемічною хворобою серця (> 70 % стенозу принаймні однієї коронарної артерії) середні значення систолічного і діастолічного артеріального тиску у стані спокою знизилися на 7 % і 6 % відповідно порівняно з вихідними значеннями. Середній легеневиий систолічний артеріальний тиск знизився на 9 %. Силденафіл не впливав на серцевий викид і не погіршував кровотік по стенозованих коронарних артеріях.

У декількох пацієнтів, які проходили 100-відтінковий тест Фарнsworthа - Манселла, через 1 годину після прийому дози у 100 мг були виявлені легкі та минулі відмінності в розпізнаванні кольорів (синій/зелений). Через 2 години такі ефекти не спостерігалися. Можливо, механізм цієї зміни у розпізнаванні кольорів пов'язаний із пригніченням ФДЕ6, яка бере участь у фотоперетворювальному каскаді реакцій у сітківці. Силденафіл не впливав на гостроту зору або контрастну чутливість. У ході невеликого плацебо-контрольованого дослідження серед пацієнтів із документально підтвердженою ранньою віковою макулярною дегенерацією (n = 9) силденафіл (разова доза 100 мг) не продемонстрував жодних значних змін у результатах проведених досліджень зору (гострота зору, сітка Амслера, моделювання розпізнавання кольорів світлофора, периметр Хамфрі і фотострес).

Клінічна ефективність та безпека

Ефективність у дорослих пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією

Було проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 278 пацієнтів із первинною легеневою гіпертензією, легеневою артеріальною гіпертензією, асоційованою із захворюванням сполучної тканини і легеневою артеріальною гіпертензією після хірургічного усунення вроджених вад серця. Пацієнти були рандомізовані в одну з 4 груп застосування плацебо, силденафілу 20 мг, 40 мг або 80 мг 3 рази на добу. З 278 рандомізованих пацієнтів 277 отримали щонайменше одну дозу досліджуваного лікарського засобу. Досліджувана популяція включала 68 (25 %) чоловіків і 209 (75 %) жінок; середній вік пацієнтів становив 49 років (діапазон 18-81 рік); в середній дистанції тесту з 6-хвилинною ходьбою становила від 100 до 450 м включно (в середньому 344 м). У 175 (63 %) включених у дослідження пацієнтів була діагностована первинна легенева гіпертензія, у 84 (30 %) — легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із захворюванням сполучної тканини, і у 18 (7 %) — легенева артеріальна гіпертензія.



хірургічного усунення вроджених вад серця. Більшість пацієнтів відносилися до II (107/277, 39 %) або III (160/277, 58 %) функціонального класу за класифікацією ВООЗ із середньою вихідною дистанцією тесту з 6-хвилинною ходьбою 378 і 326 м відповідно; менша частина пацієнтів початково відносилася до I (1/277, 0,4 %) або IV (9/277, 3 %) класу. Пацієнти з фракцією викиду лівого шлуночка < 45 % або з фракцією укорочення лівого шлуночка < 0,2 не досліджувалися.

Силденафіл (або плацебо) був доданий до основної терапії пацієнтів, що могла включати комбінацію з антикоагулянтів, дигоксину, блокаторів кальцієвих каналів, діуретиків або кисню. Застосування простагліцину, аналогів простагліцину і антагоністів рецепторів ендотеліну як додаткової терапії так і аргінінових добавок під час дослідження не дозволялося. Пацієнти, у яких попередня терапія босентаном була неефективною, були виключені з дослідження.

Первинною кінцевою точкою була зміна дистанції, пройденої за 6 хвилин, на 12 тижні порівняно з початковим результатом. Статистично достовірне збільшення дистанції, пройденої за 6 хвилин, спостерігалось при застосуванні усіх доз силденафілу порівняно із застосуванням плацебо. Скориговане на основі плацебо збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби становило 45 м ($p < 0,0001$), 46 м ($p < 0,0001$) і 50 м ($p < 0,0001$) для силденафілу у дозах 20 мг, 40 мг і 80 мг тричі на добу відповідно. Значущої різниці сили дії силденафілу залежно від величини дози не спостерігалось. У пацієнтів, у яких початкова дистанція, пройдена за 6 хвилин, становила < 325 м, покращена ефективність спостерігалася за більш високих доз (покращення, скориговане щодо плацебо, становило 58 м, 65 м і 87 м для доз 20 мг, 40 мг і 80 мг тричі на добу відповідно).

При аналізі за функціональними класами ВООЗ статистично достовірне збільшення пройденої за 6 хвилин дистанції спостерігалось при застосуванні дози 20 мг. Для II і III класів пройдена дистанція, скоригована на основі плацебо, збільшилася на 49 м ($p = 0,0007$) і 45 м ($p = 0,0031$) відповідно порівняно з плацебо.

Збільшення пройденої дистанції було очевидним після 4 тижнів лікування, і цей ефект зберігався на 8 і 12 тижнях. У цілому результати були співставними у підгрупах згідно з етіологією (первинна або асоційована з захворюванням сполучної тканини легенева артеріальна гіпертензія), функціональним класом ВООЗ, статтю, расою, місцем проживання, середнім тиском у легеневій артерії та індексом легеневого судинного опору. У пацієнтів із усіх груп застосування силденафілу було досягнуто статистично значуще зниження середнього тиску в легеневій артерії і легеневого судинного опору порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. Ефект від лікування, скоригований відносно плацебо, щодо середнього тиску в легеневій артерії становив -2,7 мм рт. ст. ($p = 0,04$), 3,0 мм рт. ст. ($p = 0,01$) і 5,1 мм рт. ст. ($p < 0,0001$) для силденафілу в дозах 20 мг, 40 мг і 80 мг тричі на добу, відповідно. Ефект від лікування, скоригований відносно плацебо, щодо легеневого судинного опору становив 178 дин. \times с/см⁵ ($p = 0,0051$), 195 дин. \times с/см⁵ ($p = 0,0017$) і 320 дин. \times с/см⁵ ($p < 0,0001$) для силденафілу в дозах 20 мг, 40 мг і 80 мг тричі на добу відповідно.

Процентне зниження легеневого судинного опору через 12 тижнів для силденафілу в дозах 20 мг, 40 мг і 80 мг тричі на добу (11,2%, 12,9%, 23,3%) було пропорційно більшим, ніж зниження системного судинного опору (7,2%, 5,9%, 14,4%). Вплив силденафілу на летальність невідомий.

Покращення щонайменше на I функціональний клас ВООЗ через 12 тижнів спостерігалось в більшого відсотка пацієнтів із усіх груп застосування силденафілу (а саме в 28%, 36% і 42% пацієнтів, які отримували силденафіл у дозі 20 мг, 40 мг і 80 мг тричі на добу відповідно) порівняно з плацебо (7%). Співвідношення шансів становило 2,92 ($p = 0,008$), 4,32 ($p = 0,0004$) і 5,75 ($p < 0,0001$) відповідно.



Дані щодо довгострокового виживання у пацієнтів, які раніше не отримували лікування

Пацієнти, які брали участь у базовому дослідженні, відповідали вимогам участі у довгостроковому відкритому розширеному дослідженні. Протягом трьох років 87 % пацієнтів отримували дозу 80 мг тричі на добу. Загалом у базовому дослідженні силденафіл отримували 207 пацієнтів; статус їх довгострокового виживання оцінювався щонайменше протягом 3 років. У цій популяції показники одно-, дво- та трирічного виживання оцінювалися за методом Каплана - Мейера та становили відповідно 96%, 91% і 82%. Одно-, дво- та трирічне виживання у пацієнтів із II функціональним класом за класифікацією ВООЗ на початку дослідження становило відповідно 99%, 91% і 84%, а у пацієнтів із III функціональним класом за класифікацією ВООЗ ці показники на початку дослідження становили відповідно 94%, 90% і 81%.

Ефективність застосування препарату дорослим пацієнтам із легеневою артеріальною гіпертензією (у комбінації з епопростенолом)

Було проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 267 пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією, стан яких був стабілізований за допомогою внутрішньовенного введення епопростенолу. У дослідженні брали участь пацієнти з такими формами легеневої артеріальної гіпертензії, як первинна легенева артеріальна гіпертензія (212/267, 79 %) та легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із захворюваннями сполучної тканини (55/267, 21 %). На вихідному рівні більшість пацієнтів мали II функціональний клас за класифікацією ВООЗ (68/267, 26 %) або III клас (175/267, 66 %), менша кількість пацієнтів мали I клас (3/267, 1 %) або IV клас (16/267, 6 %); для декількох пацієнтів (5/267, 2 %) функціональний клас був невідомий. Пацієнти були рандомізовані до групи застосування силденафілу або плацебо (з фіксованим підбором дози, починаючи з 20 мг до 40 мг та потім до 80 мг 3 рази на добу відповідно до переносимості) у комбінації з внутрішньовенним застосуванням епопростенолу.

Первинною кінцевою точкою була зміна дистанції, пройденої за 6 хвилин, на 16 тиждні порівняно з початковим результатом. У групах пацієнтів, які застосовували силденафіл, спостерігалось статистично достовірне збільшення дистанції, пройденої за 6 хвилин, порівняно із плацебо. Було відзначено середнє скориговане на основі плацебо збільшення дистанції ходьби на 26 м на користь силденафілу (95 % ДІ: 10,8; 41,2) ($p = 0,0009$). У пацієнтів із вихідною дистанцією ≥ 325 м ефект від лікування становив 38,4 м на користь силденафілу; у пацієнтів з вихідною дистанцією ходьби < 325 м ефект від лікування становив 2,3 м на користь плацебо. У пацієнтів із первинною легеневою артеріальною гіпертензією ефект від лікування становив 31,1 м порівняно з 7,7 м у пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією, асоційованою із захворюванням сполучної тканини. Різниця між результатами в цих підгрупах, виділених при рандомізації, могла виникнути випадково, зважаючи на обмежений обсяг вибірки.

Пацієнти, які застосовували силденафіл, досягли статистично достовірного зниження середнього тиску в легеневій артерії порівняно з пацієнтами, які застосовували плацебо. Був відмічений середній скоригований на основі плацебо ефект від лікування, що дорівнював -3,9 мм рт. ст., на користь силденафілу (95% ДІ: -5,7; -2,1) ($p = 0,00003$). Час до початку клінічного погіршення, що був вторинною кінцевою точкою, визначався як час від рандомізації пацієнтів до появи першого випадку клінічного погіршення (летальний наслідок, трансплантація легень, початок терапії босентаном або клінічне погіршення, що вимагало змін терапії епопростенолом). Застосування силденафілу значно затримувало час до клінічного погіршення легеневої артеріальної гіпертензії порівняно з плацебо ($p = 0,0074$). У групі плацебо випадки клінічного погіршення спостерігалися у 23 пацієнтів (17,6 %) порівняно з 8 пацієнтами у силденафілу (6 %).



Дані щодо довгострокового виживання у дослідженні застосування епопростенолу

Пацієнти, яких було залучено до участі в дослідженні з застосуванням додаткової терапії епопростенолом, відповідали критеріям включення в довгострокове відкрите продовжене дослідження. Протягом трьох років 68 % пацієнтів отримували дозу 80 мг тричі на добу. Загалом у пілотному дослідженні силденафіл отримували 134 пацієнтів; статус їх довгострокового виживання оцінювався щонайменше протягом 3 років. У цій популяції показники одно-, дво- та трирічного виживання оцінювалися за методом Каплана - Мейєра та становили відповідно 92%, 81% і 74%.

Ефективність і безпека застосування препарату дорослим пацієнтам із легеневою артеріальною гіпертензією (у комбінації з босентаном)

Проведене рандомізоване подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження за участю 103 клінічно стабільних пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією (II-III функціональні класи за класифікацією BOO3), які отримували терапію босентаном щонайменше протягом 3 місяців. Пацієнти мали первинну легеневу артеріальну гіпертензію та легеневу артеріальну гіпертензію, асоційовану із захворюванням сполучної тканини. Пацієнти були рандомізовані в групу застосування силденафілу (20 мг 3 рази на добу) у комбінації з босентаном (62,5-125 мг 2 рази на добу) або в групу застосування плацебо. Первинна кінцева точка була визначена як зміна дистанції, пройденої за 6 хвилин, на 12 тижні порівняно з початковим результатом. Одержані результати свідчать про відсутність суттєвої різниці в середніх показниках зміни дистанції, пройденої за 6 хвилин, на 12 тижні порівняно з початковим результатом у групах силденафілу (20 мг 3 рази на добу) та плацебо (13,62 м (95 % ДІ: від -3,89 до 31,12) і 14,08 м (95 % ДІ: від -1,78 до 29,95) відповідно.

У пацієнтів з первинною легеневою артеріальною гіпертензією та у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, асоційованою із захворюванням сполучної тканини, була виявлена різниця у показниках дистанції, пройденої за 6 хвилин. У пацієнтів з первинною легеневою артеріальною гіпертензією (67 пацієнтів) середні показники зміни дистанції, пройденої за 6 хвилин, порівняно з початковим результатом становили 26,39 м (95 % ДІ: 10,7-42,08) та 11,84 м (95 % ДІ: від -8,83 до 32,52) у групах силденафілу та плацебо відповідно. Разом з тим, у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, асоційованою із захворюванням сполучної тканини (36 пацієнтів), середні показники зміни порівняно з початковим результатом становили — 18,32 м (95 % ДІ: від -65,66 до 29,02) та 17,50 м (95 % ДІ: від -9,41 до 44,41) у групах силденафілу та плацебо відповідно.

У цілому, побічні реакції були загалом подібними у двох групах лікування (силденафіл у комбінації з босентаном та монотерапія босентаном) та співставними з відомим профілем безпеки при застосуванні силденафілу як монотерапії (див. розділи 4.4 та 4.5).

Діти

Легенева артеріальна гіпертензія

Було проведено рандомізоване подвійне сліпе багатоцентрове плацебо-контрольоване клінічне дослідження в паралельних групах для встановлення оптимальних доз препарату за участю 234 пацієнтів віком від 1 до 17 років. Пацієнти (38 % чоловічої і 62 % жіночої статі) мали масу тіла ≥ 8 кг і мали первинну легеневу гіпертензію (33 %) або вторинну легеневу артеріальну гіпертензію, пов'язану із вродженим захворюванням серця (системно-легеневий шунт – 37 %, хірургічне усунення дефекту – 30 %). 63 з 234 (27 %) пацієнтів були віком до 7 років (низька доза силденафілу = 2; середня доза = 17; висока доза = 28; плацебо = 16), а 171 з 234 (73 %) – віком від 7 років (низька доза силденафілу = 40; середня доза = 38; висока доза = 49; плацебо = 44). Більшість пацієнтів на вищій дозі були рівні відносилися до I (75/234, 32 %) або II (120/234, 51 %) функціонального класу.



класифікацією ВООЗ; менша частина пацієнтів відносилася до III (35/234, 15 %) або IV (1/234, 0,4 %) функціонального класу; у невеликої кількості пацієнтів (3/234, 1,3 %) функціональний клас за класифікацією ВООЗ був невідомий.

Пацієнти раніше не отримували специфічного лікування легеневої артеріальної гіпертензії. Застосування простацикліну, аналогів простацикліну і антагоністів рецепторів ендотеліну під час дослідження не дозволялося. Також ніхто не отримував аргінінові добавки, нітрати, α -блокатори і потужні інгібітори СYP450 3A4.

Первинною метою дослідження було оцінити ефективність тривалого перорального застосування силденафілу протягом 16 тижнів дітям для підвищення толерантності до фізичного навантаження, що вимірювалося за допомогою кардіопульмонарного навантажувального тесту у пацієнтів, розвиток яких дає можливість виконати цей тест ($n = 115$). Вторинна кінцева точка включала моніторинг гемодинаміки, оцінку симптомів, функціональний клас ВООЗ, зміну базової терапії та показники якості життя.

Пацієнти були розподілені в одну з трьох груп застосування низьких доз (10 мг), середніх (10-40 мг) або високих доз (20-80 мг) силденафілу тричі на добу або плацебо. Фактичні дози препарату, що застосовувалися у кожній групі, залежали від маси тіла (див. розділ 4.8). Кількісне співвідношення пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію на початку лікування (антикоагулянти, дигоксин, блокатори каналів кальцію, діуретики та/або кисень), було подібним у комбінованій групі застосування силденафілу (47,7 %) та у групі плацебо (41,7 %).

Первинною кінцевою точкою була плацебо-відкоригована зміна піка об'єму спожитого кисню (VO_2) у відсотках від базового значення до значення, отриманого на 16 тижні лікування (див. таблицю 2). Пік VO_2 вимірювався за допомогою кардіопульмонарного навантажувального тесту у групі, де застосовувались комбіновані дози препарату. У цілому 106 із 234 пацієнтів (45 %) пройшли кардіопульмонарний навантажувальний тест; це були діти віком ≥ 7 років з рівнем розвитку, що дозволяє проведення тестування. Діти віком до 7 років (комбінована доза силденафілу = 47; плацебо = 16) оцінювалися тільки за вторинними кінцевими точками. Середній базовий рівень значень піка об'єму спожитого кисню VO_2 був співставним у групі силденафілу (17,37-18,03 мл/кг/хв) та був трохи вищим, ніж такий у групі плацебо (20,02 мл/кг/хв). Результат основного аналізу (при застосуванні комбінованих доз порівняно з плацебо) не був статистично значущим ($p = 0,056$) (див. таблицю 2). Передбачувана різниця між середніми дозами силденафілу та плацебо становила 11,33 % (95% ДІ: 1,72-20,94) (див. таблицю 2).

Таблиця 2: Плацебо-відкоригована зміна піка об'єму спожитого кисню (VO_2) у відсотках від базового значення у групі активного лікування

Група лікування	Передбачувана різниця	95% ДІ
Низька доза ($n = 24$)	3,81	-6,11 - 13,73
Середня доза ($n = 26$)	11,33	1,72 - 20,94
Висока доза ($n = 27$)	7,98	-1,64 - 17,60
Групи з комбінованими дозами ($n = 77$)	7,71 ($p = 0,056$)	-0,19 - 15,60
$n = 29$ для групи плацебо		

Оцінка на основі моделі ANCOVA з урахування коваріантів вихідних піків об'єму спожитого кисню, етіології та маси тіла.

Спостерігалось дозозалежне підвищення індексу опору легеневих судин та середнього тиску в легеневій артерії. При застосуванні середніх та високих доз силденафілу продемонстровано зниження індексу опору легеневих судин та середнього тиску.



легеневій артерії на 18 % (95% ДІ: 2-32%) та 27 % (95 % ДІ: 14-39 %) відповідно порівняно з таким при застосуванні плацебо; тоді як застосування низьких доз силденафілу не продемонструвало статистично значущої різниці порівняно із застосуванням плацебо (різниця 2 %). Групи середньої і високої доз силденафілу продемонстрували зміну середнього тиску в легеневій артерії від вихідного рівня порівняно з плацебо на -3,5 мм рт. ст. (95 % ДІ: -8,9; 1,9) і -7,3 мм рт. ст. (95 % ДІ: -12,4; -2,1) відповідно. При цьому група низької дози продемонструвала незначну різницю порівняно з плацебо (різниця 1,6 мм рт. ст.). Спостерігалось покращення серцевого індексу у всіх групах застосування силденафілу (10 %, 4 % та 15 % при застосуванні низьких, середніх та високих доз силденафілу відповідно) порівняно із застосуванням плацебо.

Значне покращення функціонального класу порівняно з плацебо спостерігалось лише при застосуванні високих доз силденафілу. Показники відношення шансів у групах низької, середньої і високої доз силденафілу порівняно з плацебо становили 0,6 (95 % ДІ: 0,18; 2,01), 2,25 (95 % ДІ: 0,75; 6,69) і 4,52 (95 % ДІ: 1,56; 13,10) відповідно.

Дані за тривалий період дослідження

З 234 дітей, які отримували лікування у рамках короткострокового плацебо-контрольованого дослідження, 220 пацієнтів взяли участь у довгостроковому розширеному дослідженні. Пацієнти з масою тіла ≤ 20 кг були включені в групи середньої або високої дози (1:1), тоді як пацієнти з масою тіла > 20 кг були включені в групи низької, середньої і високої дози (1:1:1). Із 229 пацієнтів, які отримували силденафіл, до груп низької, середньої і високої дози увійшли 55, 74 і 100 пацієнтів відповідно. Протягом короткострокового і довгострокового досліджень загальна тривалість лікування від початку подвійної сліпої фази для окремих пацієнтів була у діапазоні від 3 до 3129 днів. Для груп силденафілу середня тривалість застосування силденафілу становила 1696 днів (за винятком 5 пацієнтів, які отримували плацебо під час подвійної сліпої фази і не отримували лікування у рамках довгострокового розширеного дослідження).

Показники трирічного виживання для пацієнтів із масою тіла > 20 кг на базовому рівні оцінювалися за методом Каплана - Мейера та становили 94 %, 93 % і 85 % при застосуванні низьких, середніх та високих доз препарату відповідно. Для пацієнтів з масою тіла ≤ 20 кг на базовому рівні показники виживання становили 94 % та 93 % при застосуванні середніх та високих доз препарату відповідно (див. розділ 4.4 та 4.8).

Під час дослідження було зареєстровано 42 летальних випадки, які сталися під час лікування або під час періоду подальшого спостереження за виживанням. 37 летальних випадків відбулися до того, як Комітетом з моніторингу даних було прийнято рішення про зниження доз, що було засноване на дисбалансі рівня летальності, що спостерігався при підвищенні доз силденафілу. З цих 37 випадків кількість (%) летальних випадків у групах низької, середньої і високої доз силденафілу становила 5/55 (9,1 %), 10/74 (13,5 %) і 22/100 (22 %) відповідно. Згодом було зареєстровано ще 5 летальних випадків. Летальні випадки були пов'язані з легеневую артеріальною гіпертензією. Не слід застосовувати дозу, що перевищує рекомендовану, для лікування дітей із легеневую артеріальною гіпертензією (див. розділи 4.2 та 4.4).

Після 1 року від початку плацебо-контрольованого дослідження було проведено оцінку піка VO_2 . У 52 % (59/114) від загальної кількості пацієнтів, які застосовували силденафіл та розвиток яких дає можливість виконати кардіопульмонарний навантажувальний тест, не спостерігалось зниження піка VO_2 порівняно з вихідним рівнем, зареєстрованим на початковому етапі застосування препарату. Аналогічно у 191 із 229 пацієнтів (83 %) застосовували силденафіл, функціональний стан за класифікацією ВООЗ підтримувався на одному рівні або покращився за даними оцінки через 1 рік.



Стойка легенева гіпертензія новонароджених

Проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження у двох паралельних групах за участю 59 немовлят зі стійкою легеневою гіпертензією новонароджених (СЛГН) або гіпоксичною дихальною недостатністю (ГДН) та ризиком СЛГН з індексом оксигнації (IO) від > 15 до < 60 . Головною метою дослідження було оцінити ефективність і безпеку внутрішньовенного (в/в) застосування силденафілу разом з інгаляціями оксиду азоту (NO) порівняно з проведенням лише інгаляцій NO.

Головна комбінована кінцева точка складалася з таких показників: частота неефективності лікування, що визначалася як потреба в додатковій терапії СЛГН, потреба в екстракорпоральній мембранній оксигенації (ЕКМО) або смерть пацієнта під час дослідження; і тривалість інгаляцій NO після початку в/в застосування досліджуваного препарату в пацієнтів, які мали користь від лікування. Різниця між показниками неефективності терапії у двох групах лікування не була статистично значущою (27,6 % і 20,0 % у групі силденафілу в/в + інгаляцій NO та групі інгаляцій NO + плацебо відповідно). Середня тривалість інгаляцій NO після початку в/в застосування досліджуваного препарату в обох групах пацієнтів, які мали користь від лікування, становила приблизно 4,1 дня.

Побічні явища, спричинені лікуванням, та серйозні побічні явища зафіксовано у 22 (75,9 %) та 7 (24,1 %) пацієнтів групи силденафілу в/в + інгаляцій NO відповідно та у 19 (63,3 %) і 2 (6,7 %) пацієнтів групи інгаляцій NO + плацебо відповідно. Найпоширенішими побічними явищами, спричиненими лікуванням, у групі силденафілу в/в + інгаляцій NO були гіпотонія (8 [27,6 %] пацієнтів), гіпокаліємія (7 [24,1 %] пацієнтів), анемія та синдром відміни препарату (по 4 [13,8 %] пацієнти), брадикардія (3 [10,3 %] пацієнти). У групі інгаляцій NO + плацебо такими побічними явищами були пневмоторакс (4 [13,3 %] пацієнти), анемія, набряк, гіпербілірубінемія, підвищений рівень С-реактивного білка та гіпотонія (по 3 [10,0 %] пацієнти відповідно) (див. розділ 4.2).

5.2 Фармакокінетичні властивості

Всмоктування

Силденафіл швидко абсорбується. Максимальна плазмова концентрація препарату досягається протягом 30-120 хвилин (із медіаною 60 хвилин) після його перорального застосування натще. Середня абсолютна біодоступність після перорального застосування становить 41 % (з діапазоном значень від 25 до 63 %). Після перорального прийому силденафілу тричі на день AUC і C_{max} збільшуються пропорційно дозі в діапазоні доз 20-40 мг. Після перорального прийому доз 80 мг тричі на добу спостерігалось більш ніж пропорційне дозі підвищення рівня силденафілу в плазмі крові. У пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією біодоступність силденафілу при пероральному прийомі після прийому 80 мг тричі на добу була в середньому на 43 % (90 % ДІ: 27-60 %) вищою порівняно з нижчими дозами.

При прийомі силденафілу з їжею швидкість всмоктування зменшується із середньою затримкою T_{max} на 60 хвилин і середнім зниженням C_{max} на 29%, однак ступінь всмоктування істотно не змінюється (AUC зменшується на 11%).

Розподіл

Середній рівноважний об'єм розподілу (V_d) становить 105 літрів, що свідчить про розподіл препарату у тканинах організму. Після перорального прийому доз 20 мг тричі на добу середня максимальна загальна концентрація силденафілу в плазмі крові при рівноважному стані становить приблизно 113 нг/мл. Силденафіл та його основні метаболіти



циркулюючий N-деметильовий метаболіт приблизно на 96 % зв'язуються з білками плазми. Ступінь зв'язування з білками плазми не залежить від загальних концентрацій силденафілу.

Біотрансформація

Метаболізм силденафілу здійснюється, головним чином, з участю мікосомальних ізоферментів печінки CYP3A4 (головний шлях) та CYP2C9 (другорядний шлях). Головний циркулюючий метаболіт утворюється шляхом N-деметильовання силденафілу. Селективність метаболіту відносно ФДЕ5 порівнянна з селективністю силденафілу, а активність метаболіту відносно ФДЕ5 становить *in vitro* приблизно 50 % від активності вихідної речовини. N-деметильований метаболіт зазнає подальшого метаболізму, а період його напіввиведення становить приблизно 4 години. У пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією концентрація N-деметильованого метаболіту в плазмі крові становить приблизно 72 % від силденафілу після прийому 20 мг тричі на добу (що становить 36 % від фармакологічних ефектів силденафілу). Подальший вплив на ефективність невідомий.

Виведення

Загальний кліренс силденафілу становить 41 л/год, що зумовлює період його напіввиведення тривалістю 3-5 годин. Як після перорального, так і після внутрішньовенного застосування екскреція силденафілу у вигляді метаболітів здійснюється, головним чином, із калом (приблизно 80 % від введеної пероральної дози) та меншою мірою – з сечею (приблизно 13 % від введеної пероральної дози).

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Існують дані, що у здорових добровольців літнього віку (віком від 65 років) відзначалося зниження кліренсу силденафілу, що зумовлювало підвищення плазмових концентрацій силденафілу та його активного N-деметильованого метаболіту приблизно на 90 % порівняно з відповідними концентраціями у здорових добровольців молодшого віку (18-45 років). У зв'язку з віковими відмінностями у зв'язуванні з білками плазми крові відповідне підвищення плазмової концентрації вільного силденафілу становило приблизно 40 %.

Пацієнти з порушеннями функції нирок

У добровольців із порушеннями функції нирок легкого та помірного ступеня (кліренс креатиніну від 30 до 80 мл/хв) фармакокінетика силденафілу залишалася незмінною після його разового перорального застосування у дозі 50 мг. У добровольців із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижувався, що призводило до середніх підвищень AUC та C_{max} на 100 % та 88 % відповідно порівняно з добровольцями такого ж віку без порушень функції нирок. Крім того, значення AUC та C_{max} N-деметильованого метаболіту значуще підвищувалися на 200 % у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок та на 79 % у пацієнтів без порушень.

Пацієнти з порушеннями функцій печінки

У добровольців із цирозом печінки легкого та помірного ступеня (класів А та В за класифікацією Чайлда-П'ю) кліренс силденафілу знижувався, що призводило до підвищення AUC (84 %) та C_{max} (47 %) порівняно з відповідними показниками добровольців такого ж віку без порушень функцій печінки. Крім того, значення



C_{\max} N-деметильованого метаболіту значуще підвищувалися на 154 % у пацієнтів із цирозом печінки та на 87 % у пацієнтів з нормальною функцією печінки. Фармакокінетику силденафілу у пацієнтів із порушеннями функцій печінки тяжкого ступеня не вивчали.

Фармакокінетика у популяціях

У пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією при застосуванні препарату у досліджуваному діапазоні доз 20-80 мг 3 рази на добу середні рівноважні концентрації були на 20-50 % вищими, ніж у здорових добровольців. Спостерігалось також зростання рівнів C_{\min} у 2 рази, порівняно з такими у здорових добровольців. Ці дані свідчать про нижчий кліренс та/або вищу біодоступність силденафілу при пероральному застосуванні пацієнтами з легеневою артеріальною гіпертензією, ніж у здорових добровольців.

Діти

Аналіз фармакокінетичного профілю силденафілу у пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях, продемонстрував, що експозиція лікарського засобу у дітей залежить від маси тіла. Період напіврозпаду силденафілу у плазмі крові становив 4,2-4,4 години при масі тіла 10-70 кг та не демонстрував будь-яких відмінностей, що могли б бути клінічно значущими. C_{\max} після разового застосування 20 мг силденафілу перорально становила 49, 104 та 165 нг/мл для пацієнтів із масою тіла 70, 20 та 10 кг відповідно. C_{\max} після разового застосування 10 мг силденафілу перорально становила 24, 53 та 85 нг/мл для пацієнтів із масою тіла 70, 20 та 10 кг відповідно. T_{\max} становив приблизно 1 годину та практично не залежав від маси тіла.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані не виявили особливої небезпеки для людей на основі звичайних досліджень безпеки, токсичності повторних доз, генотоксичності та канцерогенного потенціалу, токсичності для репродукції та розвитку.

У дитинчат шурів, які отримували до- та постнатальну терапію силденафілом у дозі 60 мг/кг, спостерігалось зменшення розміру посліду, зменшення ваги на 1-й день та зниження 4-денного виживання при впливі, який приблизно у п'ятдесят разів перевищував експозицію для людини при дозі 20 мг тричі на добу. Вплив під час неклінічних досліджень спостерігався лише при експозиції, що перевищує максимально можливу експозицію у людини. Такі результати не є значущими для клінічного застосування.

У тварин при клінічно значущих рівнях експозиції, які також не спостерігалися в клінічних дослідженнях, не спостерігалось побічних реакцій, які могли б мати значення для клінічного застосування.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

6.1 Список компонентів препарату

Ядро таблеток

Целюлоза мікрокристалічна (тип 102),
Кальцію гідроген фосфат (безводний),
Натрію Кроскармелоза,
Магнію стеарат.

Оболонка

Seripilm 752 blanc (що, містить: гіпромелоза 2910, целюлоза мікрокристалічна, діоксид, макроголу 40 стеарату типу I.



6.2 Несумісність

Дані відсутні

6.3 Термін придатності

2 роки.

6.4 Особливі умови зберігання

Цей лікарський засіб не вимагає спеціальних умов зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла та вологи.

6.5 Упаковка

Прозорий блістер з ПВХ 250 мкм ПВДХ 120 г/м² + Ал 20 мкм у паперовій складній пачці.
Вміст упаковки: 30, 90 або 300 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.
Не всі розміри упаковок підлягають продажу.

6.6 Особливі заходи безпеки при утилізації

Особливі вимоги при утилізації відсутні.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

(Підлягає заповненню в країні реєстрації)

8. НОМЕР(-И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

(Підлягає заповненню в країні реєстрації)

9. Дата першої реєстрації/перереєстрації

(Підлягає заповненню в країні реєстрації)

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

(Підлягає заповненню в країні реєстрації)



UA/19705/01/02
всг 15.10.2022 55

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Sildenafil Zentiva 20 mg Filmtabletten

Sildenafil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Sildenafil Zentiva und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sildenafil Zentiva beachten?
3. Wie ist Sildenafil Zentiva einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Sildenafil Zentiva aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Sildenafil Zentiva und wofür wird es angewendet?

Sildenafil Zentiva enthält den Wirkstoff Sildenafil, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die man als Phosphodiesterase-5-(PDE5-)Hemmer bezeichnet.

Sildenafil Zentiva vermindert den Blutdruck in den Lungengefäßen, indem es diese Blutgefäße erweitert.

Sildenafil Zentiva wird zur Behandlung von hohem Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge (pulmonale arterielle Hypertonie) bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sildenafil Zentiva beachten?

Sildenafil Zentiva darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Sildenafil oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die Nitrate oder Stickstoffmonoxid-Donatoren wie Amylnitrat (auch „Poppers“ genannt) enthalten. Diese Arzneimittel werden häufig zur Linderung von Brustschmerzen (oder „Angina Pectoris“) verordnet. Sildenafil Zentiva kann eine schwerwiegende Verstärkung der Wirkung dieser Arzneimittel verursachen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie ein derartiges Arzneimittel einnehmen. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.
- wenn Sie Riociguat einnehmen. Dieses Arzneimittel wird verwendet zur Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie (d. h. hoher Blutdruck in der Lunge) und chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (d. h. hoher Blutdruck in der Lunge zusätzlich zu Blutgerinnseln). PDE5-Hemmer, wie Sildenafil, haben gezeigt, dass sie den blutdrucksenkende Effekt dieses Arzneimittels verstärken. Wenn Sie Riociguat einnehmen oder unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie vor Kurzem einen Schlaganfall oder einen Herzinfarkt hatten oder wenn Sie eine schwere Leberkrankheit oder einen sehr niedrigen Blutdruck (< 90/50 mmHg) haben.

Згідно
з оригіналом

АМЕРІ Б Д
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ
РЕГУЛЯТОРНОГО



- wenn Sie Arzneimittel gegen Pilzkrankungen einnehmen, wie beispielsweise Ketoconazol oder Itraconazol, oder Arzneimittel, die Ritonavir (bei HIV) enthalten.
- wenn Sie einen Sehverlust aufgrund von Problemen mit der Blutversorgung des Sehnervs im Auge, eine sogenannte nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), haben oder bereits einmal hatten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Sildenafil Zentiva einnehmen,

- wenn Ihre Krankheit die Folge einer Venenverschlusskrankheit der Lunge und nicht einer arteriellen Verschlusskrankheit der Lunge ist,
- wenn Sie eine schwere Herzkrankheit haben,
- wenn Sie ein Problem mit den Herzkammern haben,
- wenn Sie einen hohen Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge haben,
- wenn Sie einen niedrigen Blutdruck in Ruhe haben,
- wenn Sie große Mengen Körperflüssigkeit verlieren (Dehydrierung). Dies kann auftreten, wenn Sie stark schwitzen oder nicht genügend Flüssigkeit trinken, wie etwa bei einer Erkrankung mit Fieber, Erbrechen oder Durchfall,
- wenn Sie an einer seltenen erblichen Augenkrankheit (Retinitis pigmentosa) leiden,
- wenn Sie eine Veränderung der roten Blutkörperchen (Sichelzellenanämie), Blutkrebs (Leukämie), Knochenmarkkrebs (multiples Myelom) oder eine Erkrankung oder Deformation des Penis haben,
- wenn Sie derzeit ein Magengeschwür, eine Blutungsstörung (z. B. Bluterkrankheit) oder Probleme mit Nasenbluten haben,
- wenn Sie Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion einnehmen.

Bei der Anwendung zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion beim Mann wurden bei PDE5-Hemmern, einschließlich Sildenafil, die folgenden Nebenwirkungen am Auge mit unbekannter Häufigkeit beobachtet: teilweise, plötzliche, zeitweise oder anhaltende Abnahme oder Verlust der Sehkraft auf einem oder beiden Augen.

Wenn es bei Ihnen zu einer plötzlichen Abnahme oder einem Verlust der Sehkraft kommt, brechen Sie die Anwendung von Sildenafil Zentiva ab und suchen Sie sofort Ihren Arzt auf (siehe Abschnitt 4.).

Männer berichteten nach der Einnahme von Sildenafil über verlängerte und manchmal schmerzhafte Erektionen. Wenn Sie eine Erektion haben, die länger als 4 Stunden anhält, brechen Sie die Anwendung von Sildenafil Zentiva ab und suchen Sie sofort Ihren Arzt auf (siehe Abschnitt 4.).

Besondere Hinweise für Patienten mit Nieren- oder Lebererkrankungen

Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie eine Funktionsstörung der Leber oder der Niere haben, da Ihre Dosierung dann möglicherweise angepasst werden muss.

Kinder

Sildenafil Zentiva sollte bei Kindern unter 1 Jahr nicht angewendet werden.

Einnahme von Sildenafil Zentiva zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

- Arzneimittel, die Nitrate oder Stickoxidendonatoren wie Amylnitrat („Poppers“) enthalten. Diese Arzneimittel werden oft zur Behandlung der Beschwerden einer Angina Pectoris oder bei Brustschmerzen gegeben (siehe Abschnitt 2. „Was sollten Sie vor der Einnahme von Sildenafil Zentiva beachten?“).
- Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie bereits Riociguat einnehmen.
- Therapien gegen pulmonale Hypertonie (z. B. Bosentan, Iloprost).
- Arzneimittel, die Johanniskraut (pflanzliches Arzneimittel), Rifampicin (zur Behandlung bakterieller Infektionen), Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital (u. a. zur Behandlung Epilepsie) enthalten.



- Blutverdünnende Arzneimittel (z. B. Warfarin), obwohl es bei diesen zu keinen Nebenwirkungen gekommen ist.
- Arzneimittel, die Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin (Antibiotika zur Behandlung von bestimmten bakteriellen Infektionen), Saquinavir (bei HIV) oder Nefazodon (gegen Depressionen) enthalten. Möglicherweise muss Ihre Dosierung entsprechend angepasst werden.
- Therapie mit einem Alphablocker (z. B. Doxazosin) zur Behandlung von Bluthochdruck oder Prostataproblemen. Die Kombination dieser beiden Arzneimittel kann zu Beschwerden führen, die durch eine Senkung Ihres Blutdrucks verursacht werden (z. B. Schwindel, leichte Benommenheit).

Einnahme von Sildenafil Zentiva zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Während der Behandlung mit Sildenafil Zentiva sollten Sie keinen Grapefruitsaft trinken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Sildenafil Zentiva sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig.

Frauen, die schwanger werden können, sollten Sildenafil Zentiva nicht erhalten, es sei denn, sie wenden eine wirksame Verhütungsmethode an.

Sildenafil gelangt in sehr geringen Konzentrationen in Ihre Muttermilch. Eine Schädigung Ihres Babys ist nicht zu erwarten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sildenafil Zentiva kann Schwindel verursachen und das Sehvermögen beeinflussen. Achten Sie darauf, wie Sie auf die Einnahme dieses Arzneimittels reagieren, bevor Sie ein Fahrzeug lenken oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Sildenafil Zentiva enthält Natrium

Sildenafil Zentiva enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Sildenafil Zentiva einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 20 mg dreimal täglich (im Abstand von 6 bis 8 Stunden) unabhängig von den Mahlzeiten.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren beträgt die empfohlene Dosierung bei einem Körpergewicht ≤ 20 kg 10 mg dreimal täglich und bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht > 20 kg 20 mg dreimal täglich unabhängig von den Mahlzeiten. Höhere Dosierungen sollten bei Kindern nicht angewendet werden. Dieses Arzneimittel sollte nur im Falle einer Verabreichung von 20 mg dreimal täglich angewendet werden. Andere Darreichungsformen können für Patienten ≤ 20 kg und andere jüngere Patienten, die nicht in der Lage sind Tabletten zu schlucken, angemessener sein.

Wenn Sie eine größere Menge von Sildenafil Zentiva eingenommen haben, als Sie sollten

Nehmen Sie nicht mehr Arzneimittel ein, als Ihnen Ihr Arzt verordnet hat.

Wenn Sie mehr von dem Arzneimittel eingenommen haben, als Ihr Arzt Ihnen verordnet hat, benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt. Wenn Sie mehr Sildenafil Zentiva einnehmen, als Sie sollten, kann sich das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen.



Wenn Sie die Einnahme von Sildenafil Zentiva vergessen haben

Falls Sie die Einnahme von Sildenafil Zentiva vergessen haben, nehmen Sie eine Dosis, sobald Sie daran denken, und setzen Sie dann die Einnahme Ihres Arzneimittels zu den gewohnten Zeiten fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Sildenafil Zentiva abbrechen

Wenn Sie Ihre Behandlung mit Sildenafil Zentiva plötzlich abbrechen, könnten sich Ihre Symptome verschlechtern. Beenden Sie bitte die Einnahme von Sildenafil Zentiva nur, wenn Ihr Arzt Ihnen dies sagt. Ihr Arzt könnte Sie auch anweisen, die Dosis für einige Tage zu reduzieren, bevor Sie die Behandlung endgültig beenden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie eine der nachfolgend genannten Nebenwirkungen bemerken, sollten Sie Sildenafil Zentiva nicht mehr weiter einnehmen und sofort einen Arzt aufsuchen (siehe auch Abschnitt 2.):

- wenn es bei Ihnen zu einer plötzlichen Abnahme oder einem Verlust der Sehkraft kommt (Häufigkeit nicht bekannt),
- wenn Sie eine Erektion haben, die länger als 4 Stunden anhält. Nach der Anwendung von Sildenafil wurden bei Männern anhaltende und manchmal schmerzhafte Erektionen beobachtet (Häufigkeit nicht bekannt).

Erwachsene

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen,
- Gesichtsrötung,
- Durchfall, Verdauungsstörungen,
- Schmerzen in den Armen oder Beinen.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Hautentzündungen, grippeartige Symptome, Bronchitis, Nasennebenhöhlenentzündung, laufende Nase, Magenschleimhautentzündung, Magen-Darm-Katarrh,
- Abnahme der Zahl roter Blutzellen (Anämie),
- Flüssigkeitsansammlungen im Gewebe,
- Schlafstörungen, Angst,
- Migräne, Zittern, kribbelndes Gefühl, Brennen, verminderte Berührungsempfindlichkeit
- Netzhautblutungen, Beeinflussung des Sehvermögens, verschwommenes Sehen und Lichtempfindlichkeit, Veränderungen des Farbsehens, Augenreizungen, blutunterlaufene Augen/Augenrötungen,
- Schwindel,
- Nasenbluten, Husten, verstopfte Nase,
- Sodbrennen, Hämorrhoiden, Spannungsgefühl im Bauch, Mundtrockenheit,
- Haarausfall, Hautrötungen, nächtliche Schweißausbrüche,
- Muskelschmerzen, Rückenschmerzen,
- erhöhte Körpertemperatur.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- verminderte Sehschärfe, Doppelsehen, Fremdkörpergefühl im Auge,
- Penisblutung, Blut im Sperma und/oder im Urin und Vergrößerung der Brust bei Männern



Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit,
- Erniedrigung des Blutdrucks,
- Hautausschläge.

Kinder und Jugendliche

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden häufig berichtet (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Pneumonie, Herzversagen, Rechtsherzversagen, mit dem Herzen zusammenhängender Schock, hoher Blutdruck in den Lungen, Brustschmerzen, Ohnmacht, Infektionen der Atemwege, Bronchitis, virale Entzündungen des Magens und Darms, Harnwegsentzündungen, Karies.

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden als behandlungsbedingt bewertet und gelegentlich berichtet (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- allergische Reaktionen (wie z. B. Hautausschlag, Schwellung des Gesichts, der Lippen und der Zunge, pfeifende Atemgeräusche, Schwierigkeiten beim Atmen oder beim Schlucken), Schüttelkrampf, unregelmäßiger Herzschlag, Beeinträchtigung des Hörvermögens, Kurzatmigkeit, Entzündung des Magen-Darm-Trakts, pfeifende Atemgeräusche aufgrund eines beeinträchtigten Luftstroms.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) berichtete Nebenwirkungen waren:

- Kopfschmerz, Erbrechen, Infektionen des Rachenraumes, Fieber, Durchfall, Grippe und Nasenbluten.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) berichtete Nebenwirkungen waren:

- Übelkeit, vermehrte Erektionen, Pneumonie und eine laufende Nase.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Sildenafil Zentiva aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z.B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden unter www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung.



6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Sildenafil Zentiva enthält

- Der Wirkstoff ist Sildenafil. Jede Tablette enthält 20 mg Sildenafil (als Citrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Sepifilm 752 weiß (enthält Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Titandioxid (E 171), Macrogolstearat 2000 (Typ I)).

Wie Sildenafil Zentiva aussieht und Inhalt der Packung

Sildenafil Zentiva Filmtabletten sind weiße bis gebrochen weiße, runde, linsenförmige Filmtabletten.

Die Tabletten gibt es in Blisterpackungen zu 30, 90 oder 300 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Zentiva Pharma GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main

Mitvertrieb

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main

Hersteller

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd, district 3
032266 Bukarest
Rumänien

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Deutschland Sildenafil Zentiva 20 mg Filmtabletten

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Juli 2020.

Verschreibungspflichtig.



Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Sildenafil Zentiva® 20 mg Filmtabletten

Sildenafil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Sildenafil Zentiva und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sildenafil Zentiva beachten?
3. Wie ist Sildenafil Zentiva einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Sildenafil Zentiva aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Sildenafil Zentiva und wofür wird es angewendet?

Sildenafil Zentiva enthält den Wirkstoff Sildenafil, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die man als Phosphodiesterase-5-(PDE5)-Hemmer bezeichnet.

Sildenafil Zentiva vermindert den Blutdruck in den Lungengefäßen, indem es diese Blutgefäße erweitert.

Sildenafil Zentiva wird zur Behandlung von hohem Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge (pulmonale arterielle Hypertonie) bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sildenafil Zentiva beachten?

Sildenafil Zentiva darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Sildenafil oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die Nitrate oder Stickstoffmonoxid-Donatoren wie Amylnitrat (auch „Poppers“ genannt) enthalten. Diese Arzneimittel werden häufig zur Linderung von Brustschmerzen (oder „Angina Pectoris“) verordnet. Sildenafil Zentiva kann eine schwerwiegende Verstärkung der Wirkung dieser Arzneimittel verursachen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie ein derartiges Arzneimittel einnehmen. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.
- wenn Sie Riociguat einnehmen. Dieses Arzneimittel wird verwendet zur Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie (d. h. hoher Blutdruck in der Lunge) und chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (d. h. hoher Blutdruck in der Lunge zusätzlich zu Blutgerinnseln). PDE5-Hemmer, wie Sildenafil, haben gezeigt, dass sie den blutdrucksenkenden Effekt dieses Arzneimittels verstärken. Wenn Sie Riociguat einnehmen oder unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie vor Kurzem einen Schlaganfall oder einen Herzinfarkt hatten oder wenn Sie eine schwere Leberkrankheit oder einen sehr niedrigen Blutdruck (< 90/50 mmHg) haben.
- wenn Sie Arzneimittel gegen Pilzkrankungen einnehmen, wie beispielsweise Ketoconazol oder Itraconazol, oder Arzneimittel, die Ritonavir (bei HIV) enthalten.
- wenn Sie einen Sehverlust aufgrund von Problemen mit der Blutversorgung des Sehnervs im Auge, eine sogenannte nicht arterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), haben oder bereits einmal hatten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Sildenafil Zentiva einnehmen.
- wenn Ihre Krankheit die Folge einer Venenverschlusskrankheit der Lunge und nicht einer arteriellen Verschlusskrankheit der Lunge ist,
 - wenn Sie eine schwere Herzkrankheit haben,
 - wenn Sie ein Problem mit den Herzkammern haben,
 - wenn Sie einen hohen Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge haben,
 - wenn Sie einen niedrigen Blutdruck in Ruhe haben,
 - wenn Sie große Mengen Körperflüssigkeit verlieren (Dehydrierung). Dies kann auftreten, wenn Sie stark schwitzen oder nicht genügend Flüssigkeit trinken, wie etwa bei einer Erkrankung mit Fieber, Erbrechen oder Durchfall.
 - wenn Sie an einer seltenen erblichen Augenkrankheit (Retinitis pigmentosa) leiden, wenn Sie eine Veränderung der roten Blutkörperchen (Sichelzellenanämie), Blutkrebs (Leukämie), Knochenmarkkrebs (multiples Myelom) oder eine Erkrankung oder Deformation des Penis haben,
 - wenn Sie derzeit ein Magengeschwür, eine Blutungsstörung (z. B. Bluterkrankheit) oder Probleme mit Nasenbluten haben.

- wenn Sie Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion einnehmen.

Bei der Anwendung zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion beim Mann wurden bei PDE5-Hemmern, einschließlich Sildenafil, die folgenden Nebenwirkungen am Auge mit unbekannter Häufigkeit beobachtet: teilweise, oder Verlust der Sehkraft auf einem oder beiden Augen.

Wenn es bei Ihnen zu einer plötzlichen Abnahme oder einem Verlust der Sehkraft kommt, brechen Sie die Anwendung von Sildenafil Zentiva ab und suchen Sie sofort Ihren Arzt auf (siehe Abschnitt 4.).

Männer berichteten nach der Einnahme von Sildenafil über verlängerte und manchmal schmerzhaftere Erektionen. Wenn Sie eine Erektion haben, die länger als 4 Stunden anhält, brechen Sie die Anwendung von Sildenafil Zentiva ab und suchen Sie sofort Ihren Arzt auf (siehe Abschnitt 4.).

Besondere Hinweise für Patienten mit Nieren- oder Lebererkrankungen

Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie eine Funktionsstörung der Leber oder der Niere haben, da Ihre Dosierung dann möglicherweise angepasst werden muss.

Kinder

Sildenafil Zentiva sollte bei Kindern unter 1 Jahr nicht angewendet werden.

Einnahme von Sildenafil Zentiva zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

- Arzneimittel, die Nitrate oder Stickstoffdonatoren wie Amylnitrat („Poppers“) enthalten. Diese Arzneimittel werden oft zur Behandlung der Beschwerden einer Angina Pectoris oder bei Brustschmerzen gegeben (siehe Abschnitt 2. „Was sollten Sie vor der Einnahme von Sildenafil Zentiva beachten?“).
- Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie bereits Riociguat einnehmen.
- Therapien gegen pulmonale Hypertonie (z. B. Bosentan, Iproso).
- Arzneimittel, die Johanniskraut (pflanzliches Arzneimittel), Rifampicin (zur Behandlung bakterieller Infektionen), Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital (u. a. zur Behandlung der Epilepsie) enthalten.
- Blutverdünnende Arzneimittel (z. B. Warfarin), obwohl es bei diesen zu keinen Nebenwirkungen gekommen ist.
- Arzneimittel, die Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin (Antibiotika zur Behandlung von bestimmten bakteriellen Infektionen), Saquinavir (bei HIV) oder Nefazodon (gegen Depressionen) enthalten. Möglicherweise muss Ihre Dosierung entsprechend angepasst werden.
- Therapie mit einem Alpha-Blocker (z. B. Doxazosin) zur Behandlung von Bluthochdruck oder Prostataproblemen. Die Kombination dieser beiden Arzneimittel kann zu Beschwerden führen, die durch eine Senkung Ihres Blutdrucks verursacht werden (z. B. Schwindel, leichte Benommenheit).

Einnahme von Sildenafil Zentiva zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Während der Behandlung mit Sildenafil Zentiva sollten Sie keinen Grapefruitsaft trinken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Sildenafil Zentiva sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig.

Frauen, die schwanger werden können, sollten Sildenafil Zentiva nicht erhalten, es sei denn, sie wenden eine wirksame Verhütungsmethode an.

Sildenafil gelangt in sehr geringen Konzentrationen in Ihre Muttermilch. Eine Schädigung Ihres Babys ist nicht zu erwarten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sildenafil Zentiva kann Schwindel verursachen und das Sehvermögen beeinflussen. Achten Sie darauf, wie Sie auf die Einnahme dieses Arzneimittels reagieren, bevor Sie ein Fahrzeug lenken oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Sildenafil Zentiva enthält Natrium

Sildenafil Zentiva enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Sildenafil Zentiva einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 20 mg dreimal täglich (im Abstand von 6 bis 8 Stunden) unabhängig von den Mahlzeiten.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren beträgt die empfohlene Dosierung bei einem Körpergewicht < 20 kg 10 mg dreimal täglich und bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht > 20 kg 20 mg dreimal täglich unabhängig von den Mahlzeiten. Höhere Dosierungen sollten bei Kindern nicht angewendet werden. Dieses Arzneimittel sollte nur im Falle einer Verbrüchung von 20 mg dreimal täglich angewendet werden. Andere Darreichungsformen können für Patienten < 20 kg und andere jüngere Patienten, die nicht in der Lage sind Tabletten zu schlucken, angemessener sein.



Wenn Sie eine größere Menge von Sildenafil Zentiva eingenommen haben, als Sie sollten Nehmen Sie nicht mehr Arzneimittel ein, als Ihnen Ihr Arzt verordnet hat.

Wenn Sie mehr von dem Arzneimittel eingenommen haben, als Ihr Arzt Ihnen verordnet hat, benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt. Wenn Sie mehr Sildenafil Zentiva einnehmen, als Sie sollten, kann sich das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen.

Wenn Sie die Einnahme von Sildenafil Zentiva vergessen haben

Falls Sie die Einnahme von Sildenafil Zentiva vergessen haben, nehmen Sie eine Dosis, sobald Sie daran denken, und setzen Sie dann die Einnahme Ihres Arzneimittels zu den gewohnten Zeiten fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Sildenafil Zentiva abbrechen

Wenn Sie Ihre Behandlung mit Sildenafil Zentiva plötzlich abbrechen, könnten sich Ihre Symptome verschlechtern. Beenden Sie bitte die Einnahme von Sildenafil Zentiva nur, wenn Ihr Arzt Ihnen dies sagt. Ihr Arzt könnte Sie auch anweisen, die Dosis für einige Tage zu reduzieren, bevor Sie die Behandlung endgültig beenden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie eine der nachfolgend genannten Nebenwirkungen bemerken, sollten Sie Sildenafil Zentiva nicht mehr weiter einnehmen und sofort einen Arzt aufsuchen (siehe auch Abschnitt 2):

- Wenn es bei Ihnen zu einer plötzlichen Abnahme oder einem Verlust der Sehkraft kommt (Häufigkeit nicht bekannt),
- wenn Sie eine Erektion haben, die länger als 4 Stunden anhält. Nach der Anwendung von Sildenafil wurden bei Männern anhaltende und manchmal schmerzhafte Erektionen beobachtet (Häufigkeit nicht bekannt).

Erwachsene

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen,
 - Gesichtsrötung,
 - Durchfall, Verdauungsstörungen,
 - Schmerzen in den Armen oder Beinen,
- Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):
- Hautentzündungen, grippeartige Symptome, Bronchitis, Nasennebenhöhlenentzündung, laufende Nase, Magenschleimhautentzündung, Magen-Darm-Katarrh,
 - Abnahme der Zahl roter Blutzellen (Anämie),
 - Flüssigkeitsansammlungen im Gewebe,
 - Schlafstörungen, Angst,
 - Migräne, Zittern, krabbelndes Gefühl, Brennen, verminderte Berührungsempfindlichkeit
 - Netzhautblutungen, Beeinträchtigung des Sehvermögens, verschwommenes Sehen und Lichtempfindlichkeit, Veränderungen des Farbsiehens, Augenreizungen, blutunterlaufene Augen/Augenrötungen,
 - Schwindel,
 - Nasenbluten, Husten, verstopfte Nase, Sodbrennen, Hämorrhoiden, Spannungsgefühl im Bauch, Mundtrockenheit,
 - Haarausfall, Hautrötungen, nächtliche Schweißausbrüche,
 - Muskelschmerzen, Rückenschmerzen,
 - erhöhte Körpertemperatur.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- verminderte Sehschärfe, Doppeltsehen, Fremdkörpergefühl im Auge,
- Penisblutung, Blut im Sperma und/oder im Urin und Vergrößerung der Brust bei Männern.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit,
- Erniedrigung des Blutdrucks,
- Hautausschläge.

Kinder und Jugendliche

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden **häufig** berichtet (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Pneumonie, Herzversagen, Rechtsherzversagen, mit dem Herzen zusammenhängender Schock, hoher Blutdruck in den Lungen, Brustschmerzen, Ohnmacht, Infektionen der Atemwege, Bronchitis, virale Entzündungen des Magens und Darms, Harnwegsentzündungen, Karies.

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden als behandlungsbedingt bewertet und **gelegentlich** berichtet (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- allergische Reaktionen (wie z. B. Hautausschlag, Schwellung des Gesichts, der Lippen und der Zunge, pfeifende Atemgeräusche, Schwierigkeiten beim Atmen oder beim Schlucken), Schüttelkrampf, unregelmäßiger Herzschlag, Beeinträchtigung des Hörvermögens, Kurzatmigkeit, Entzündung des Magen-Darm-Trakts, pfeifende Atemgeräusche aufgrund eines beeinträchtigten Luftstroms.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) berichtete Nebenwirkungen waren:

- Kopfschmerz, Erbrechen, Infektionen des Rachenraumes, Fieber, Durchfall, Grippe und Nasenbluten.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) berichtete Nebenwirkungen waren:

- Übelkeit, vermehrte Erektionen, Pneumonie und eine laufende Nase.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und

Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Sildenafil Zentiva aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z.B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden Sie unter www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Sildenafil Zentiva enthält

- Der Wirkstoff ist Sildenafil. Jede Tablette enthält 20 mg Sildenafil (als Citrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (pflanzlich), Sepifilm 752 weiß (enthält Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Titandioxid (E 171), Macrogolstearat 2000 (Typ II)).

Wie Sildenafil Zentiva aussieht und Inhalt der Packung

Sildenafil Zentiva Filmtabletten sind weiße bis gebrochen weiße, runde, linsenförmige Filmtabletten.

Die Tabletten gibt es in Blisterverpackungen zu 30, 90 oder 300 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Zentiva Pharma GmbH
Erningstraße 50
65926 Frankfurt am Main

Hersteller

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd, district 3
032266 Bukarest
Rumänien

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:
Deutschland Sildenafil Zentiva 20 mg Filmtabletten

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Juli 2020.

Verschreibungspflichtig.

ZENTIVA 921563



UA/19705/01/01
leg 15.10.2023

C2-Internal

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

<[Invented name]> 20 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 20 mg sildenafil (as citrate).
For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.
White to off-white, round, lens-shape, film-coated tablets.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Adults

Treatment of adult patients with pulmonary arterial hypertension classified as WHO functional class II and III, to improve exercise capacity. Efficacy has been shown in primary pulmonary hypertension and pulmonary hypertension associated with connective tissue disease.

Paediatric population

Treatment of paediatric patients aged 1 year to 17 years old with pulmonary arterial hypertension. Efficacy in terms of improvement of exercise capacity or pulmonary haemodynamics has been shown in primary pulmonary hypertension and pulmonary hypertension associated with congenital heart disease (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of pulmonary arterial hypertension. In case of clinical deterioration in spite of <[Invented name]> treatment, alternative therapies should be considered.

Згідно АМЕРІ Б Д
з оригіналом НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ
РЕГУЛЯТОРНОГО



PosologyAdults

The recommended dose is 20 mg three times a day (TID). Physicians should advise patients who forget to take <[Invented name]> to take a dose as soon as possible and then continue with the normal dose. Patients should not take a double dose to compensate for the missed dose.

Paediatric population (1 year to 17 years)

For paediatric patients aged 1 year to 17 years old, the recommended dose in patients ≤ 20 kg is 10 mg three times a day and for patients > 20 kg is 20 mg three times a day. Higher than recommended doses should not be used in paediatric patients with PAH (see also sections 4.4 and 5.1). The 20 mg tablet should not be used in cases where 10 mg TID should be administered in younger patients. Other pharmaceutical forms are available for administration to patients ≤ 20 kg and other younger patients who are not able to swallow tablets.

Patients using other medicinal products

In general, any dose adjustment should be administered only after a careful benefit-risk assessment. A downward dose adjustment to 20 mg twice daily (BID) should be considered when sildenafil is co-administered to patients already receiving CYP3A4 inhibitors like erythromycin or saquinavir. A downward dose adjustment to 20 mg once daily is recommended in case of co-administration with more potent CYP3A4 inhibitors clarithromycin, telithromycin and nefazodone. For the use of sildenafil with the most potent CYP3A4 inhibitors, see section 4.3. Dose adjustments for sildenafil may be required when co-administered with CYP3A4 inducers (see section 4.5).

Special populationsElderly (≥ 65 years)

Dose adjustments are not required in elderly patients. Clinical efficacy as measured by 6-minute walk distance could be less in elderly patients.

Renal impairment

Initial dose adjustments are not required in patients with renal impairment, including severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min). A downward dose adjustment to 20 mg BID should be considered after a careful benefit-risk assessment only if therapy is not well-tolerated.

Hepatic impairment

Initial dose adjustments are not required in patients with hepatic impairment (Child-Pugh class A and B). A downward dose adjustment to 20 mg BID should be considered after a careful benefit-risk assessment only if therapy is not well-tolerated.

<[Invented name]> is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) (see section 4.3).



Paediatric population (children less than 1 year and neonates)

Outside its authorised indications, sildenafil should not be used in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn as risks outweigh the benefits (see section 5.1). The safety and efficacy of <[Invented name]> in other conditions in children below 1 year of age has not been established. No data are available.

Discontinuation of treatment

Limited data suggest that the abrupt discontinuation of <[Invented name]> is not associated with rebound worsening of pulmonary arterial hypertension. However to avoid the possible occurrence of sudden clinical deterioration during withdrawal, a gradual dose reduction should be considered. Intensified monitoring is recommended during the discontinuation period.

Method of administration

<[Invented name]> is for oral use only. Tablets should be taken approximately 6 to 8 hours apart with or without food.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Co-administration with nitric oxide donors (such as amyl nitrite) or nitrates in any form due to the hypotensive effects of nitrates (see section 5.1).
- The co-administration of PDE5 inhibitors, including sildenafil, with guanylate cyclase stimulators, such as riociguat, is contraindicated as it may potentially lead to symptomatic hypotension (see section 4.5).
- Combination with the most potent of the CYP3A4 inhibitors (e.g. ketoconazole, itraconazole, ritonavir) (see section 4.5).
- Patients who have loss of vision in one eye because of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION), regardless of whether this episode was in connection or not with previous PDE5 inhibitor exposure (see section 4.4).
- The safety of sildenafil has not been studied in the following sub-groups of patients and its use is therefore contraindicated:
 - Severe hepatic impairment.
 - Recent history of stroke or myocardial infarction.
 - Severe hypotension (blood pressure < 90/50 mmHg) at initiation.

4.4 Special warnings and precautions for use

The efficacy of sildenafil has not been established in patients with severe pulmonary arterial hypertension (functional class IV). If the clinical situation deteriorates, therapies that are recommended at the severe stage of the disease (e.g. epoprostenol) should be considered (see section 4.2). The benefit-risk balance of sildenafil has not been established in patients assessed to be at WHO functional class I pulmonary arterial hypertension.



Studies with sildenafil have been performed in forms of pulmonary arterial hypertension related to primary (idiopathic), connective tissue disease associated or congenital heart disease associated forms of PAH (see section 5.1). The use of sildenafil in other forms of PAH is not recommended.

In the long-term paediatric extension study, an increase in deaths was observed in patients administered doses higher than the recommended dose. Therefore, doses higher than the recommended doses should not be used in paediatric patients with PAH (see also sections 4.2 and 5.1).

Retinitis pigmentosa

The safety of sildenafil has not been studied in patients with known hereditary degenerative retinal disorders such as retinitis pigmentosa (a minority of these patients have genetic disorders of retinal phosphodiesterases) and therefore its use is not recommended.

Vasodilatory action

When prescribing sildenafil, physicians should carefully consider whether patients with certain underlying conditions could be adversely affected by mild to moderate vasodilatory effects of sildenafil, for example patients with hypotension, patients with fluid depletion, severe left ventricular outflow obstruction or autonomic dysfunction (see section 4.4).

Cardiovascular risk factors

In post-marketing experience with sildenafil for male erectile dysfunction, serious cardiovascular events, including myocardial infarction, unstable angina, sudden cardiac death, ventricular arrhythmia, cerebrovascular haemorrhage, transient ischaemic attack, hypertension and hypotension have been reported in temporal association with the use of sildenafil. Most, but not all, of these patients had pre-existing cardiovascular risk factors. Many events were reported to occur during or shortly after sexual intercourse and a few were reported to occur shortly after the use of sildenafil without sexual activity. It is not possible to determine whether these events are related directly to these factors or to other factors.

Priapism

Sildenafil should be used with caution in patients with anatomical deformation of the penis (such as angulation, cavernosal fibrosis or Peyronie's disease), or in patients who have conditions which may predispose them to priapism (such as sickle cell anaemia, multiple myeloma or leukaemia).

Prolonged erections and priapism have been reported with sildenafil in post-marketing experience. In the event of an erection that persists longer than 4 hours, the patient should seek immediate medical assistance. If priapism is not treated immediately, penile tissue damage and permanent loss of potency could result (see section 4.8).

Vaso-occlusive crises in patients with sickle cell anaemia

Sildenafil should not be used in patients with pulmonary hypertension secondary to sickle cell anaemia. In a clinical study events of vaso-occlusive crises requiring hospitalisation



reported more commonly by patients receiving sildenafil than those receiving placebo leading to the premature termination of this study.

Visual events

Cases of visual defects have been reported spontaneously in connection with the intake of sildenafil and other PDE5 inhibitors. Cases of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, a rare condition, have been reported spontaneously and in an observational study in connection with the intake of sildenafil and other PDE5 inhibitors (see section 4.8). In the event of any sudden visual defect, the treatment should be stopped immediately and alternative treatment should be considered (see section 4.3).

Alpha-blockers

Caution is advised when sildenafil is administered to patients taking an alpha-blocker as the co-administration may lead to symptomatic hypotension in susceptible individuals (see section 4.5). In order to minimise the potential for developing postural hypotension, patients should be haemodynamically stable on alpha-blocker therapy prior to initiating sildenafil treatment. Physicians should advise patients what to do in the event of postural hypotensive symptoms.

Bleeding disorders

Studies with human platelets indicate that sildenafil potentiates the antiaggregatory effect of sodium nitroprusside *in vitro*. There is no safety information on the administration of sildenafil to patients with bleeding disorders or active peptic ulceration. Therefore sildenafil should be administered to these patients only after careful benefit-risk assessment.

Vitamin K antagonists

In pulmonary arterial hypertension patients, there may be a potential for increased risk of bleeding when sildenafil is initiated in patients already using a Vitamin K antagonist, particularly in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to connective tissue disease.

Veno-occlusive disease

No data are available with sildenafil in patients with pulmonary hypertension associated with pulmonary veno-occlusive disease. However, cases of life threatening pulmonary oedema have been reported with vasodilators (mainly prostacyclin) when used in those patients. Consequently, should signs of pulmonary oedema occur when sildenafil is administered in patients with pulmonary hypertension, the possibility of associated veno-occlusive disease should be considered.

Use of sildenafil with bosentan

The efficacy of sildenafil in patients already on bosentan therapy has not been conclusively demonstrated (see sections 4.5 and 5.1).



Concomitant use with other PDE5 inhibitors

The safety and efficacy of sildenafil when co-administered with other PDE5 inhibitor products, including sildenafil used for erectile dysfunction, has not been studied in PAH patients and such concomitant use is not recommended (see section 4.5).

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on sildenafil

In vitro studies

Sildenafil metabolism is principally mediated by the cytochrome P450 (CYP) isoforms 3A4 (major route) and 2C9 (minor route). Therefore, inhibitors of these isoenzymes may reduce sildenafil clearance and inducers of these isoenzymes may increase sildenafil clearance. For dose recommendations, see sections 4.2 and 4.3.

In vivo studies

Co-administration of oral sildenafil and intravenous epoprostenol has been evaluated (see sections 4.8 and 5.1).

The efficacy and safety of sildenafil co-administered with other treatments for pulmonary arterial hypertension (e.g. ambrisentan, iloprost) has not been studied in controlled clinical trials. Therefore, caution is recommended in case of co-administration.

The safety and efficacy of sildenafil when co-administered with other PDE5 inhibitors has not been studied in pulmonary arterial hypertension patients (see section 4.4).

Population pharmacokinetic analysis of pulmonary arterial hypertension clinical trial data indicated a reduction in sildenafil clearance and/or an increase of oral bioavailability when co-administered with CYP3A4 substrates and the combination of CYP3A4 substrates and beta-blockers. These were the only factors with a statistically significant impact on sildenafil pharmacokinetics in patients with pulmonary arterial hypertension. The exposure to sildenafil in patients on CYP3A4 substrates and CYP3A4 substrates plus beta-blockers was 43% and 66% higher, respectively, compared to patients not receiving these classes of medicines. Sildenafil exposure was 5-fold higher at a dose of 80 mg TID compared to the exposure at a dose of 20 mg TID. This concentration range covers the increase in sildenafil exposure observed in specifically designed drug interaction studies with CYP3A4 inhibitors (except with the most potent of the CYP3A4 inhibitors e.g. ketoconazole, itraconazole, ritonavir).

CYP3A4 inducers seemed to have a substantial impact on the pharmacokinetics of sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients, which was confirmed in the *in vivo* interaction study with CYP3A4 inducer bosentan.

Co-administration of bosentan (a moderate inducer of CYP3A4, CYP2C9 and possibly of CYP2C19) 125 mg BID with sildenafil 80 mg TID (at steady state) concomitantly administered during 6 days in healthy volunteers resulted in a 63% decrease of sildenafil clearance.

A population pharmacokinetic analysis of sildenafil data from adult PAH patients in clinical trials including a 12 week study to assess the efficacy and safety of oral sildenafil 20 mg TID



when added to a stable dose of bosentan (62.5 – 125 mg BID) indicated a decrease in sildenafil exposure with bosentan co-administration, similar to that observed in healthy volunteers (see sections 4.4 and 5.1).

Efficacy of sildenafil should be closely monitored in patients using concomitant potent CYP3A4 inducers, such as carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, St. John's Wort and rifampicine.

Co-administration of the HIV protease inhibitor ritonavir, which is a highly potent P450 inhibitor, at steady state (500 mg BID) with sildenafil (100 mg single dose) resulted in a 300% (4-fold) increase in sildenafil C_{max} and a 1,000% (11-fold) increase in sildenafil plasma AUC. At 24 hours, the plasma levels of sildenafil were still approximately 200 ng/ml, compared to approximately 5 ng/ml when sildenafil was administered alone. This is consistent with marked effects of ritonavir on a broad range of P450 substrates. Based on these pharmacokinetic results co-administration of sildenafil with ritonavir is contraindicated in pulmonary arterial hypertension patients (see section 4.3).

Co-administration of the HIV protease inhibitor saquinavir, a CYP3A4 inhibitor, at steady state (1,200 mg TID) with sildenafil (100 mg single dose) resulted in a 140% increase in sildenafil C_{max} and a 210% increase in sildenafil AUC. Sildenafil had no effect on saquinavir pharmacokinetics. For dose recommendations, see section 4.2.

When a single 100 mg dose of sildenafil was administered with erythromycin, a moderate CYP3A4 inhibitor, at steady state (500 mg BID for 5 days), there was a 182% increase in sildenafil systemic exposure (AUC). For dose recommendations, see section 4.2. In healthy male volunteers, there was no evidence of an effect of azithromycin (500 mg daily for 3 days) on the AUC, C_{max} , T_{max} , elimination rate constant, or subsequent half-life of sildenafil or its principal circulating metabolite. No dose adjustment is required. Cimetidine (800 mg), a cytochrome P450 inhibitor and a non-specific CYP3A4 inhibitor, caused a 56% increase in plasma sildenafil concentrations when co-administered with sildenafil (50 mg) to healthy volunteers. No dose adjustment is required.

The most potent of the CYP3A4 inhibitors such as ketoconazole and itraconazole would be expected to have effects similar to ritonavir (see section 4.3). CYP3A4 inhibitors like clarithromycin, telithromycin and nefazodone are expected to have an effect in between that of ritonavir and CYP3A4 inhibitors like saquinavir or erythromycin, a seven-fold increase in exposure is assumed. Therefore dose adjustments are recommended when using CYP3A4 inhibitors (see section 4.2).

The population pharmacokinetic analysis in pulmonary arterial hypertension patients suggested that co-administration of beta-blockers in combination with CYP3A4 substrates might result in an additional increase in sildenafil exposure compared with administration of CYP3A4 substrates alone.

Grapefruit juice is a weak inhibitor of CYP3A4 gut wall metabolism and may give rise to modest increases in plasma levels of sildenafil. No dose adjustment is required but the concomitant use of sildenafil and grapefruit juice is not recommended.

Single doses of antacid (magnesium hydroxide/aluminium hydroxide) did not affect the bioavailability of sildenafil.

Co-administration of oral contraceptives (ethinylloestradiol 30 µg and levonorgestrel 150 µg) did not affect the pharmacokinetics of sildenafil.

Nicorandil is a hybrid of potassium channel activator and nitrate. Due to the nitrate component it has the potential to have serious interaction with sildenafil (see section 4.3).



Effects of sildenafil on other medicinal products

In vitro studies

Sildenafil is a weak inhibitor of the cytochrome P450 isoforms 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

There are no data on the interaction of sildenafil and non-specific phosphodiesterase inhibitors such as theophylline or dipyridamole.

In vivo studies

No significant interactions were shown when sildenafil (50 mg) was co-administered with tolbutamide (250 mg) or warfarin (40 mg), both of which are metabolised by CYP2C9.

Sildenafil had no significant effect on atorvastatin exposure (AUC increased 11%), suggesting that sildenafil does not have a clinically relevant effect on CYP3A4.

No interactions were observed between sildenafil (100 mg single dose) and acenocoumarol. Sildenafil (50 mg) did not potentiate the increase in bleeding time caused by acetyl salicylic acid (150 mg).

Sildenafil (50 mg) did not potentiate the hypotensive effects of alcohol in healthy volunteers with mean maximum blood alcohol levels of 80 mg/dl.

In a study of healthy volunteers sildenafil at steady state (80 mg TID) resulted in a 50% increase in bosentan AUC (125 mg BID). A population pharmacokinetic analysis of data from a study of adult PAH patients on background bosentan therapy (62.5 – 125 mg BID) indicated an increase [20% (95% CI: 9.8 to 30.8)] of bosentan AUC with co-administration of steady state sildenafil (20 mg TID) of a smaller magnitude than seen in healthy volunteers when co-administered with 80 mg sildenafil TID (see sections 4.4 and 5.1).

In a specific interaction study, where sildenafil (100 mg) was co-administered with amlodipine in hypertensive patients, there was an additional reduction on supine systolic blood pressure of 8 mmHg. The corresponding additional reduction in supine diastolic blood pressure was 7 mmHg. These additional blood pressure reductions were of a similar magnitude to those seen when sildenafil was administered alone to healthy volunteers.

In three specific drug-drug interaction studies, the alpha-blocker doxazosin (4 mg and 8 mg) and sildenafil (25 mg, 50 mg, or 100 mg) were administered simultaneously to patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) stabilized on doxazosin therapy. In these study populations, mean additional reductions of supine systolic and diastolic blood pressure of 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, and 8/4 mmHg, respectively, and mean additional reductions of standing blood pressure of 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, and 4/5 mmHg, respectively were observed. When sildenafil and doxazosin were administered simultaneously to patients stabilized on doxazosin therapy, there were infrequent reports of patients who experienced symptomatic postural hypotension. These reports included dizziness and light-headedness, but not syncope. Concomitant administration of sildenafil to patients taking alpha-blocker therapy may lead to symptomatic hypotension in susceptible individuals (see section 4.4).

Sildenafil (100 mg single dose) did not affect the steady state pharmacokinetics of the HIV protease inhibitor saquinavir, which is a CYP3A4 substrate/inhibitor.

Consistent with its known effects on the nitric oxide/cGMP pathway (see section 5.1) sildenafil was shown to potentiate the hypotensive effects of nitrates, and its co-administration with nitrate donors or nitrates in any form is therefore contraindicated (see section 4.3).



Riociguat: Preclinical studies showed additive systemic blood pressure lowering effect when PDE5 inhibitors were combined with riociguat. In clinical studies, riociguat has been shown to augment the hypotensive effects of PDE5 inhibitors. There was no evidence of favourable clinical effect of the combination in the population studied. Concomitant use of riociguat with PDE5 inhibitors, including sildenafil, is contraindicated (see section 4.3).

Sildenafil had no clinically significant impact on the plasma levels of oral contraceptives (ethinyloestradiol 30 µg and levonorgestrel 150 µg).

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential and contraception in males and females

Due to lack of data on effects of sildenafil in pregnant women, <[Invented name]> is not recommended for women of childbearing potential unless also using appropriate contraceptive measures.

Pregnancy

There are no data from the use of sildenafil in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy and embryonal/foetal development. Studies in animals have shown toxicity with respect to postnatal development (see section 5.3).

Due to lack of data, <[Invented name]> should not be used in pregnant women unless strictly necessary.

Breast-feeding

There are no adequate and well controlled studies in lactating women. Data from one lactating woman indicate that sildenafil and its active metabolite N-desmethylsildenafil are excreted into breast milk at very low levels. No clinical data are available regarding adverse events in breast-fed infants, but amounts ingested would not be expected to cause any adverse effects. Prescribers should carefully assess the mother's clinical need for sildenafil and any potential adverse effects on the breast-fed child.

Fertility

Non-clinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Sildenafil has moderate influence on the ability to drive and use machines.

As dizziness and altered vision were reported in clinical trials with sildenafil, patients should be aware of how they might be affected by <[Invented name]>, before driving machines.



4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In the pivotal placebo-controlled study of sildenafil in pulmonary arterial hypertension, a total of 207 patients were randomized to and treated with 20 mg, 40 mg, or 80 mg TID doses of sildenafil and 70 patients were randomized to placebo. The duration of treatment was 12 weeks. The overall frequency of discontinuation in sildenafil treated patients at doses of 20 mg, 40 mg and 80 mg TID was 2.9%, 3.0% and 8.5%, respectively, compared to 2.9% with placebo. Of the 277 subjects treated in the pivotal study, 259 entered a long-term extension study. Doses up to 80 mg TID (4 times the recommended dose of 20 mg TID) were administered and after 3 years 87% of 183 patients on study treatment were receiving sildenafil 80 mg TID.

In a placebo-controlled study of sildenafil as an adjunct to intravenous epoprostenol in pulmonary arterial hypertension, a total of 134 patients were treated with sildenafil (in a fixed titration starting from 20 mg, to 40 mg and then 80 mg TID, as tolerated) and epoprostenol, and 131 patients were treated with placebo and epoprostenol. The duration of treatment was 16 weeks. The overall frequency of discontinuations in sildenafil/epoprostenol treated patients due to adverse events was 5.2% compared to 10.7% in the placebo/epoprostenol treated patients. Newly reported adverse reactions, which occurred more frequently in the sildenafil/epoprostenol group, were ocular hyperaemia, vision blurred, nasal congestion, night sweats, back pain and dry mouth. The known adverse reactions headache, flushing, pain in extremity and oedema were noted in a higher frequency in sildenafil/epoprostenol treated patients compared to placebo/epoprostenol treated patients. Of the subjects who completed the initial study, 242 entered a long-term extension study. Doses up to 80 mg TID were administered and after 3 years 68% of 133 patients on study treatment were receiving sildenafil 80 mg TID.

In the two placebo-controlled studies adverse events were generally mild to moderate in severity. The most commonly reported adverse reactions that occurred (greater or equal to 10%) on sildenafil compared to placebo were headache, flushing, dyspepsia, diarrhoea and pain in extremity.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions which occurred in > 1% of sildenafil-treated patients and were more frequent (> 1% difference) on sildenafil in the pivotal study or in the sildenafil combined data set of both the placebo-controlled studies in pulmonary arterial hypertension, at doses of 20, 40 or 80 mg TID are listed in the table below by class and frequency grouping (very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Reports from post-marketing experience are included in italics.

MedDRA system organ class (V.14.0)	Frequency	Adverse reaction
Infections and infestations	Common	Cellulitis, influenza, bronchitis, sinusitis, rhinitis, gastroenteritis



Blood and lymphatic system disorders	Common	Anaemia
Metabolism and nutrition disorders	Common	Fluid retention
Psychiatric disorders	Common	Insomnia, anxiety
Nervous system disorders	Very common	Headache
	Common	Migraine, tremor, paraesthesia, burning sensation, hypoaesthesia
Eye disorders	Common	Retinal haemorrhage, visual impairment, vision blurred, photophobia, chromatopsia, cyanopsia, eye irritation, ocular hyperaemia
	Uncommon	Visual acuity reduced, diplopia, abnormal sensation in eye
	Not known	<i>Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)*, retinal vascular occlusion*, visual field defect*</i>
Ear and labyrinth disorders	Common	Vertigo
	Not known	<i>Sudden hearing loss</i>
Vascular disorders	Very common	Flushing
	Not known	<i>Hypotension</i>
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Epistaxis, cough, nasal congestion
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea, dyspepsia
	Common	Gastritis, gastrooesophageal reflux disease, haemorrhoids, abdominal distension, dry mouth
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Alopecia, erythema, night sweats
	Not known	<i>Rash</i>
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Pain in extremity
	Common	Myalgia, back pain
Renal and urinary disorders	Uncommon	Haematuria
Reproductive system and breast disorders	Uncommon	Penile haemorrhage, haematospermia, gynaecomastia
	Not known	<i>Priapism, erection increased</i>
General disorders and administration site conditions	Common	Pyrexia

* These adverse events/reactions have been reported in patients taking sildenafil for the treatment of male erectile dysfunction (MED).

Paediatric population

In the placebo-controlled study of sildenafil in patients 1 to 17 years of age with pulmonary arterial hypertension, a total of 174 patients were treated TID with either low (10 mg in patients



> 20 kg; no patients \leq 20 kg received the low dose), medium (10 mg in patients \geq 8 – 20 kg; 20 mg in patients \geq 20 – 45 kg; 40 mg in patients > 45 kg) or high dose (20 mg in patients \geq 8 – 20 kg; 40 mg in patients \geq 20 – 45 kg; 80 mg in patients > 45 kg) regimens of sildenafil and 60 were treated with placebo.

The adverse reactions profile seen in this paediatric study was generally consistent with that in adults (see table above). The most common adverse reactions that occurred (with a frequency \geq 1%) in sildenafil patients (combined doses) and with a frequency > 1% over placebo patients were pyrexia, upper respiratory tract infection (each 11.5%), vomiting (10.9%), erection increased (including spontaneous penile erections in male subjects) (9.0%), nausea, bronchitis (each 4.6%), pharyngitis (4.0%), rhinorrhoea (3.4%), and pneumonia, rhinitis (each 2.9%).

Of the 234 paediatric subjects treated in the short-term, placebo-controlled study, 220 subjects entered the long-term extension study. Subjects on active sildenafil therapy continued on the same treatment regimen, while those in the placebo group in the short-term study were randomly reassigned to sildenafil treatment.

The most common adverse reactions reported across the duration of the short-term and long-term studies were generally similar to those observed in the short-term study. Adverse reactions reported in >10% of 229 subjects treated with sildenafil (combined dose group, including 9 patients that did not continue into the long-term study) were upper respiratory infection (31%), headache (26%), vomiting (22%), bronchitis (20%), pharyngitis (18%), pyrexia (17%), diarrhoea (15%), and influenza, epistaxis (12% each). Most of these adverse reactions were considered mild to moderate in severity.

Serious adverse events were reported in 94 (41%) of the 229 subjects receiving sildenafil. Of the 94 subjects reporting a serious adverse event, 14/55 (25.5%) subjects were in the low dose group, 35/74 (47.3%) in the medium dose group, and 45/100 (45%) in the high dose group. The most common serious adverse events that occurred with a frequency \geq 1% in sildenafil patients (combined doses) were pneumonia (7.4%), cardiac failure, pulmonary hypertension (each 5.2%), upper respiratory tract infection (3.1%), right ventricular failure, gastroenteritis (each 2.6%), syncope, bronchitis, bronchopneumonia, pulmonary arterial hypertension (each 2.2%), chest pain, dental caries (each 1.7%), and cardiogenic shock, gastroenteritis viral, urinary tract infection (each 1.3%).

The following serious adverse events were considered to be treatment related, enterocolitis, convulsion, hypersensitivity, stridor, hypoxia, neurosensory deafness and ventricular arrhythmia.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

In single dose volunteer studies of doses up to 800 mg, adverse reactions were similar to those seen at lower doses, but the incidence rates and severities were increased. At single dose of 200 mg the incidence of adverse reactions (headache, flushing, dizziness, dyspepsia, nasal congestion, and altered vision) was increased.



In cases of overdose, standard supportive measures should be adopted as required. Renal dialysis is not expected to accelerate clearance as sildenafil is highly bound to plasma proteins and not eliminated in the urine.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Urologicals, drugs used in erectile dysfunction;
ATC code: G04BE03.

Mechanism of action

Sildenafil is a potent and selective inhibitor of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) specific phosphodiesterase type 5 (PDE5), the enzyme that is responsible for degradation of cGMP. Apart from the presence of this enzyme in the corpus cavernosum of the penis, PDE5 is also present in the pulmonary vasculature. Sildenafil, therefore, increases cGMP within pulmonary vascular smooth muscle cells resulting in relaxation. In patients with pulmonary arterial hypertension this can lead to vasodilation of the pulmonary vascular bed and, to a lesser degree, vasodilatation in the systemic circulation.

Pharmacodynamic effects

Studies *in vitro* have shown that sildenafil is selective for PDE5. Its effect is more potent on PDE5 than on other known phosphodiesterases. There is a 10-fold selectivity over PDE6 which is involved in the phototransduction pathway in the retina. There is an 80-fold selectivity over PDE1, and over 700-fold over PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 and 11. In particular, sildenafil has greater than 4,000-fold selectivity for PDE5 over PDE3, the cAMP-specific phosphodiesterase isoform involved in the control of cardiac contractility.

Sildenafil causes mild and transient decreases in systemic blood pressure which, in the majority of cases, do not translate into clinical effects. After chronic dosing of 80 mg TID to patients with systemic hypertension the mean change from baseline in systolic and diastolic blood pressure was a decrease of 9.4 mmHg and 9.1 mm Hg, respectively. After chronic dosing of 80 mg TID to patients with pulmonary arterial hypertension lesser effects in blood pressure reduction were observed (a reduction in both systolic and diastolic pressure of 2 mmHg). At the recommended dose of 20 mg TID no reductions in systolic or diastolic pressure were seen. Single oral doses of sildenafil up to 100 mg in healthy volunteers produced no clinically relevant effects on ECG. After chronic dosing of 80 mg TID to patients with pulmonary arterial hypertension no clinically relevant effects on the ECG were reported.

In a study of the hemodynamic effects of a single oral 100 mg dose of sildenafil in 14 patients with severe coronary artery disease (CAD) (> 70% stenosis of at least one coronary artery), the mean resting systolic and diastolic blood pressures decreased by 7% and 6%, respectively, compared to baseline. Mean pulmonary systolic blood pressure decreased by 9%. Sildenafil showed no effect on cardiac output, and did not impair blood flow through the stenosed coronary arteries.



Mild and transient differences in colour discrimination (blue/green) were detected in some subjects using the Farnsworth-Munsell 100 hue test at 1 hour following a 100 mg dose, with no effects evident after 2 hours post-dose. The postulated mechanism for this change in colour discrimination is related to inhibition of PDE6, which is involved in the phototransduction cascade of the retina. Sildenafil has no effect on visual acuity or contrast sensitivity. In a small size placebo-controlled study of patients with documented early age-related macular degeneration (n = 9), sildenafil (single dose, 100 mg) demonstrated no significant changes in visual tests conducted (visual acuity, Amsler grid, colour discrimination simulated traffic light, Humphrey perimeter and photostress).

Clinical efficacy and safety

Efficacy in adult patients with pulmonary arterial hypertension (PAH)

A randomised, double-blind, placebo-controlled study was conducted in 278 patients with primary pulmonary hypertension, PAH associated with connective tissue disease, and PAH following surgical repair of congenital heart lesions. Patients were randomised to one of four treatment groups: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg or sildenafil 80 mg TID. Of the 278 patients randomised, 277 patients received at least 1 dose of study drug. The study population consisted of 68 (25%) men and 209 (75%) women with a mean age of 49 years (range: 18 – 81 years) and baseline 6-minute walk test distance between 100 and 450 metres inclusive (mean: 344 metres). 175 patients (63%) included were diagnosed with primary pulmonary hypertension, 84 (30%) were diagnosed with PAH associated with connective tissue disease and 18 (7%) of the patients were diagnosed with PAH following surgical repair of congenital heart lesions. Most patients were WHO Functional Class II (107/277, 39%) or III (160/277, 58%) with a mean baseline 6 minute walking distance of 378 meters and 326 meters, respectively; fewer patients were Class I (1/277, 0.4%) or IV (9/277, 3%) at baseline. Patients with left ventricular ejection fraction < 45% or left ventricular shortening fraction < 0.2 were not studied.

Sildenafil (or placebo) was added to patients' background therapy which could have included a combination of anticoagulation, digoxin, calcium channel blockers, diuretics or oxygen. The use of prostacyclin, prostacyclin analogues and endothelin receptor antagonists was not permitted as add-on therapy, and neither was arginine supplementation. Patients who previously failed bosentan therapy were excluded from the study.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline at week 12 in 6-minute walk distance (6MWD). A statistically significant increase in 6MWD was observed in all 3 sildenafil dose groups compared to those on placebo. Placebo corrected increases in 6MWD were 45 metres (p < 0.0001), 46 metres (p < 0.0001) and 50 metres (p < 0.0001) for sildenafil 20 mg, 40 mg and 80 mg TID, respectively. There was no significant difference in effect between sildenafil doses. For patients with a baseline 6MWD < 325 metres improved efficacy was observed with higher doses (placebo-corrected improvements of 58 metres, 65 metres and 87 metres for 20 mg, 40 mg and 80 mg doses TID, respectively).

When analysed by WHO functional class, a statistically significant increase in 6MWD was observed in the 20 mg dose group. For class II and class III, placebo corrected increases of 49 metres (p = 0.0007) and 45 metres (p = 0.0031) were observed, respectively.

The improvement in 6MWD was apparent after 4 weeks of treatment and this effect was maintained at weeks 8 and 12. Results were generally consistent in subgroups



to aetiology (primary and connective tissue disease-associated PAH), WHO functional class, gender, race, location, mean PAP and PVRI.

Patients on all sildenafil doses achieved a statistically significant reduction in mean pulmonary arterial pressure (mPAP) and pulmonary vascular resistance (PVR) compared to those on placebo. Placebo-corrected treatment effects with mPAP were -2.7 mmHg ($p = 0.04$), -3.0 mmHg ($p = 0.01$) and -5.1 mmHg ($p < 0.0001$) for sildenafil 20 mg, 40 mg and 80 mg TID, respectively. Placebo-corrected treatment effects with PVR were -178 dyne.sec/cm⁵ ($p = 0.0051$), -195 dyne.sec/cm⁵ ($p = 0.0017$) and -320 dyne.sec/cm⁵ ($p < 0.0001$) for sildenafil 20 mg, 40 mg and 80 mg TID, respectively. The percent reduction at 12 weeks for sildenafil 20 mg, 40 mg and 80 mg TID in PVR (11.2%, 12.9%, 23.3%) was proportionally greater than the reduction in systemic vascular resistance (SVR) (7.2%, 5.9%, 14.4%). The effect of sildenafil on mortality is unknown.

A greater percentage of patients on each of the sildenafil doses (i.e. 28%, 36% and 42% of subjects who received sildenafil 20 mg, 40 mg and 80 mg TID doses, respectively) showed an improvement by at least one WHO functional class at week 12 compared to placebo (7%). The respective odds ratios were 2.92 ($p = 0.0087$), 4.32 ($p = 0.0004$) and 5.75 ($p < 0.0001$).

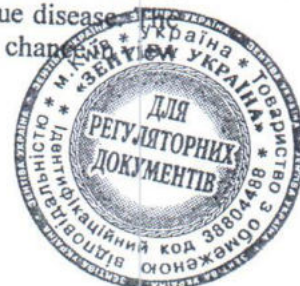
Long-term survival data in naive population

Patients enrolled into the pivotal study were eligible to enter a long-term open label extension study. At 3 years 87% of the patients were receiving a dose of 80 mg TID. A total of 207 patients were treated with sildenafil in the pivotal study, and their long-term survival status was assessed for a minimum of 3 years. In this population, Kaplan-Meier estimates of 1, 2 and 3 year survival were 96%, 91% and 82%, respectively. Survival in patients of WHO functional class II at baseline at 1, 2 and 3 years was 99%, 91%, and 84%, respectively, and for patients of WHO functional class III at baseline was 94%, 90%, and 81%, respectively.

Efficacy in adult patients with PAH (when used in combination with epoprostenol)

A randomised, double-blind, placebo controlled study was conducted in 267 patients with PAH who were stabilised on intravenous epoprostenol. The PAH patients included those with Primary Pulmonary Arterial Hypertension (212/267, 79%) and PAH associated with connective tissue disease (55/267, 21%). Most patients were WHO Functional Class II (68/267, 26%) or III (175/267, 66%); fewer patients were Class I (3/267, 1%) or IV (16/267, 6%) at baseline; for a few patients (5/267, 2%), the WHO Functional Class was unknown. Patients were randomised to placebo or sildenafil (in a fixed titration starting from 20 mg, to 40 mg and then 80 mg TID as tolerated) when used in combination with intravenous epoprostenol.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline at week 16 in 6-minute walk distance. There was a statistically significant benefit of sildenafil compared to placebo in 6-minute walk distance. A mean placebo corrected increase in walk distance of 26 metres was observed in favour of sildenafil (95% CI: 10.8 to 41.2) ($p = 0.0009$). For patients with a baseline walking distance ≥ 325 metres, the treatment effect was 38.4 metres in favour of sildenafil; for patients with a baseline walking distance < 325 metres, the treatment effect was 2.3 metres in favour of placebo. For patients with primary PAH, the treatment effect was 31.1 metres compared to 7.7 metres for patients with PAH associated with connective tissue disease. Difference in results between these randomisation subgroups may have arisen by chance due to their limited sample size.



Patients on sildenafil achieved a statistically significant reduction in mean Pulmonary Arterial Pressure (mPAP) compared to those on placebo. A mean placebo-corrected treatment effect of -3.9 mmHg was observed in favour of sildenafil (95% CI: -5.7 to -2.1) ($p = 0.00003$). Time to first occurrence of a clinical worsening event (death, lung transplantation, initiation of bosentan therapy, or clinical deterioration requiring a change in epoprostenol therapy). Treatment with sildenafil significantly delayed the time to clinical worsening of PAH compared to placebo ($p = 0.0074$). 23 subjects experienced clinical worsening events in the placebo group (17.6%) compared with 8 subjects in the sildenafil group (6.0%).

Long-term survival data in the background epoprostenol study

Patients enrolled into the epoprostenol add-on therapy study were eligible to enter a long-term open label extension study. At 3 years 68% of the patients were receiving a dose of 80 mg TID. A total of 134 patients were treated with sildenafil in the initial study, and their long-term survival status was assessed for a minimum of 3 years. In this population, Kaplan-Meier estimates of 1, 2 and 3 year survival were 92%, 81% and 74%, respectively.

Efficacy and safety in adult patients with PAH (when used in combination with bosentan)

A randomized, double-blind, placebo controlled study was conducted in 103 clinically stable subjects with PAH (WHO FC II and III) who were on bosentan therapy for a minimum of three months. The PAH patients included those with primary PAH, and PAH associated with connective tissue disease. Patients were randomized to placebo or sildenafil (20 mg TID) in combination with bosentan (62.5 – 125 mg BID). The primary efficacy endpoint was the change from baseline at Week 12 in 6MWD. The results indicate that there is no significant difference in mean change from baseline on 6MWD observed between sildenafil (20 mg TID) and placebo (13.62 metres (95% CI: -3.89 to 31.12) and 14.08 metres (95% CI: -1.78 to 29.95), respectively).

Differences in 6MWD were observed between patients with primary PAH and PAH associated with connective tissue disease. For subjects with primary PAH (67 subjects), mean changes from baseline were 26.39 metres (95% CI: 10.70 to 42.08) and 11.84 metres (95% CI: -8.83 to 32.52) for the sildenafil and placebo groups, respectively. However, for subjects with PAH associated with connective tissue disease (36 subjects) mean changes from baseline were -18.32 metres (95% CI: -65.66 to 29.02) and 17.50 metres (95% CI: -9.41 to 44.41) for the sildenafil and placebo groups, respectively.

Overall, the adverse events were generally similar between the two treatment groups (sildenafil plus bosentan vs. bosentan alone), and consistent with the known safety profile of sildenafil when used as monotherapy (see sections 4.4 and 4.5).

Paediatric population

Pulmonary arterial hypertension

A total of 234 subjects aged 1 to 17 years were treated in a randomized, double-blind, multi-centre, placebo controlled parallel group, dose ranging study. Subjects (38% male and 62% female) had a body weight ≥ 8 kg, and had primary pulmonary hypertension (PPH) or PAH secondary to congenital heart disease [systemic-to-pulmonary shunt 37%, atrial repair 30%]. In this trial, 63 of 234 (27%) patients were < 7 years old (sildenafil low dose = 17; medium dose = 17; high dose = 28; placebo = 16) and 171 of 234 (73%) patients were



or older (sildenafil low dose = 40; medium dose = 38; and high dose = 49; placebo = 44). Most subjects were WHO Functional Class I (75/234, 32%) or II (120/234, 51%) at baseline; fewer patients were Class III (35/234, 15%) or IV (1/234, 0.4%); for a few patients (3/234, 1.3%), the WHO Functional Class was unknown.

Patients were naïve for specific PAH therapy and the use of prostacyclin, prostacyclin analogues and endothelin receptor antagonists was not permitted in the study, and neither was arginine supplementation, nitrates, alpha-blockers and potent CYP450 3A4 inhibitors.

The primary objective of the study was to assess the efficacy of 16 weeks of chronic treatment with oral sildenafil in paediatric subjects to improve exercise capacity as measured by the Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) in subjects who were developmentally able to perform the test, $n = 115$). Secondary endpoints included haemodynamic monitoring, symptom assessment, WHO functional class, change in background treatment, and quality of life measurements.

Subjects were allocated to one of three sildenafil treatment groups, low (10 mg), medium (10 – 40 mg) or high dose (20 – 80 mg) regimens of sildenafil given TID, or placebo. Actual doses administered within a group were dependent on body weight (see section 4.8). The proportion of subjects receiving supportive medicinal products at baseline (anticoagulants, digoxin, calcium channel blockers, diuretics and/or oxygen) was similar in the combined sildenafil treatment group (47.7%) and the placebo treatment group (41.7%).

The primary endpoint was the placebo-corrected percentage change in peak VO_2 from baseline to week 16 assessed by CPET testing in the combined dose groups (see table 2). A total of 106 out of 234 (45%) subjects were evaluable for CPET, which comprised those children ≥ 7 years old and developmentally able to perform the test. Children < 7 years (sildenafil combined dose = 47; placebo = 16) were evaluable only for the secondary endpoints. Mean baseline peak volume of oxygen consumed (VO_2) values were comparable across the sildenafil treatment groups (17.37 to 18.03 ml/kg/min), and slightly higher for the placebo treatment group (20.02 ml/kg/min). The results of the main analysis (combined dose groups versus placebo) were not statistically significant ($p = 0.056$) (see table 2). The estimated difference between the medium sildenafil dose and placebo was 11.33% (95% CI: 1.72 to 20.94) (see table 2).

Table 2: Placebo corrected % change from baseline in peak VO_2 by active treatment group

Treatment group	Estimated difference	95% CI
Low dose (n = 24)	3.81	-6.11 to 13.73
Medium dose (n = 26)	11.33	1.72 to 20.94
High dose (n = 27)	7.98	-1.64 to 17.60
Combined dose groups (n = 77) n = 29 for placebo group	7.71 (p = 0.056)	-0.19 to 15.60

Estimates based on ANCOVA with adjustments for the covariates baseline peak VO_2 , etiology and weight group.

Dose related improvements were observed with Pulmonary Vascular Resistance Index (PVRI) and mean Pulmonary Arterial Pressure (mPAP). The sildenafil medium and high dose groups both showed PVRI reductions compared to placebo, of 18% (95% CI: 2% to 32%) and 27% (95% CI: 14% to 39%), respectively; whilst the low dose group showed no significant difference from placebo (difference of 2%). The sildenafil medium and high dose groups displayed mPAP changes from baseline compared to placebo, of -3.5 mmHg (95% CI: -6.5 to -0.5) and -3.5 mmHg (95% CI: -6.5 to -0.5), respectively.



to 1.9) and -7.3 mmHg (95% CI: -12.4 to -2.1), respectively; whilst the low dose group showed little difference from placebo (difference of 1.6 mmHg). Improvements were observed with cardiac index with all three sildenafil groups over placebo, 10%, 4% and 15% for the low, medium and high dose groups, respectively.

Significant improvements in functional class were demonstrated only in subjects on sildenafil high dose compared to placebo. Odds ratios for the sildenafil low, medium and high dose groups compared to placebo were 0.6 (95% CI: 0.18 to 2.01), 2.25 (95% CI: 0.75 to 6.69) and 4.52 (95% CI: 1.56 to 13.10), respectively.

Long-term extension data

Of the 234 paediatric subjects treated in the short-term, placebo-controlled study, 220 subjects entered the long-term extension study. Subjects who had been in the placebo group in the short-term study were randomly reassigned to sildenafil treatment; subjects weighing ≤ 20 kg entered the medium or high dose groups (1:1), while subjects weighing > 20 kg entered the low, medium or high dose groups (1:1:1). Of the total 229 subjects who received sildenafil, there were 55, 74, and 100 subjects in the low, medium and high dose groups, respectively. Across the short-term and long-term studies, the overall duration of treatment from start of double-blind for individual subjects ranged from 3 to 3129 days. By sildenafil treatment group, median duration of sildenafil treatment was 1696 days (excluding the 5 subjects who received placebo in double-blind and were not treated in the long-term extension study).

Kaplan-Meier estimates of survival at 3 years in patients > 20 kg in weight at baseline were 94%, 93% and 85% in the low, medium and high dose groups, respectively; for patients ≤ 20 kg in weight at baseline, the survival estimates were 94% and 93% for subjects in the medium and high dose groups, respectively (see sections 4.4 and 4.8).

During the conduct of the study, there were a total of 42 deaths reported, whether on treatment or reported as part of the survival follow-up. 37 deaths occurred prior to a decision taken by the Data Monitoring Committee to down titrate subjects to a lower dosage, based on an observed mortality imbalance with increasing sildenafil doses. Among these 37 deaths, the number (%) of deaths was 5/55 (9.1%), 10/74 (13.5%), and 22/100 (22%) in the sildenafil low, medium, and high dose groups, respectively. An additional 5 deaths were reported subsequently. The causes of deaths were related to PAH. Higher than recommended doses should not be used in paediatric patients with PAH (see sections 4.2 and 4.4).

Peak VO_2 was assessed 1 year after the start of the placebo-controlled study. Of those sildenafil treated subjects developmentally able to perform the CPET 59/114 subjects (52%) had not shown any deterioration in Peak VO_2 from start of sildenafil. Similarly 191 of 229 subjects (83%) who had received sildenafil had either maintained or improved their WHO Functional Class at 1 year assessment.

Persistent pulmonary hypertension of the newborn

A randomized, double-blind, two-arm, parallel-group, placebo-controlled study was conducted in 59 neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN), or hypoxemic respiratory failure (HRF) and at risk for PPHN with oxygenation index (OI) > 15 and < 60 . The primary objective was to evaluate the efficacy and safety of IV sildenafil when added to inhaled nitric oxide (iNO) compared with iNO alone.



The co-primary endpoints were treatment failure rate, defined as need for additional treatment targeting PPHN, need for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), or death during the study; and time on iNO treatment after initiation of IV study drug for patients without treatment failure. The difference in treatment failure rates was not statistically significant between the two treatment groups (27.6% and 20.0% in the iNO + IV sildenafil group and iNO + placebo group, respectively). For patients without treatment failure, the mean time on iNO treatment after initiation of IV study drug was the same, approximately 4.1 days, for the two treatment groups.

Treatment-emergent adverse events and serious adverse events were reported in 22 (75.9%) and 7 (24.1%) subjects in the iNO + IV sildenafil treatment group, respectively, and in 19 (63.3%) and 2 (6.7%) subjects in the iNO + placebo group, respectively. The most commonly reported treatment-emergent adverse events were hypotension (8 [27.6%] subjects), hypokalaemia (7 [24.1%] subjects), anaemia and drug withdrawal syndrome (4 [13.8%] subjects each) and bradycardia (3 [10.3%] subjects) in the iNO + IV sildenafil treatment group and pneumothorax (4 [13.3%] subjects), anaemia, oedema, hyperbilirubinaemia, C-reactive protein increased, and hypotension (3 [10.0%] subjects each) in the iNO + placebo treatment group (see section 4.2).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Sildenafil is rapidly absorbed. Maximum observed plasma concentrations are reached within 30 to 120 minutes (median 60 minutes) of oral dosing in the fasted state. The mean absolute oral bioavailability is 41% (range 25 – 63%). After oral TID dosing of sildenafil, AUC and C_{max} increase in proportion with dose over the dose range of 20 – 40 mg. After oral doses of 80 mg TID a more than dose proportional increase in sildenafil plasma levels has been observed. In pulmonary arterial hypertension patients, the oral bioavailability of sildenafil after 80 mg TID was on average 43% (90% CI: 27% to 60%) higher compared to the lower doses.

When sildenafil is taken with food, the rate of absorption is reduced with a mean delay in T_{max} of 60 minutes and a mean reduction in C_{max} of 29% however, the extent of absorption was not significantly affected (AUC decreased by 11%).

Distribution

The mean steady state volume of distribution (V_{ss}) for sildenafil is 105 litres, indicating distribution into the tissues. After oral doses of 20 mg TID, the mean maximum total plasma concentration of sildenafil at steady state is approximately 113 ng/ml. Sildenafil and its major circulating N-desmethyl metabolite are approximately 96% bound to plasma proteins. Protein binding is independent of total drug concentrations.

Biotransformation

Sildenafil is cleared predominantly by the CYP3A4 (major route) and CYP2C9 (minor route) hepatic microsomal isoenzymes. The major circulating metabolite results from N-demethylation of sildenafil. This metabolite has a phosphodiesterase selectivity profile similar to sildenafil and an *in vitro* potency for PDE5 approximately 50% that of the parent drug. The N-desmethyl metabolite is further metabolised, with a terminal half-life of approximately 10 hours.



4 hours. In patients with pulmonary arterial hypertension, plasma concentrations of N-desmethyl metabolite are approximately 72% those of sildenafil after 20 mg TID dosing (translating into a 36% contribution to pharmacological effects of sildenafil). The subsequent effect on efficacy is unknown.

Elimination

The total body clearance of sildenafil is 41 l/h with a resultant terminal phase half-life of 3 – 5 hours. After either oral or intravenous administration, sildenafil is excreted as metabolites predominantly in the faeces (approximately 80% of administered oral dose) and to a lesser extent in the urine (approximately 13% of administered oral dose).

Pharmacokinetics in special patient groups

Elderly

Healthy elderly volunteers (65 years or over) had a reduced clearance of sildenafil, resulting in approximately 90% higher plasma concentrations of sildenafil and the active N-desmethyl metabolite compared to those seen in healthy younger volunteers (18 – 45 years). Due to age-differences in plasma protein binding, the corresponding increase in free sildenafil plasma concentration was approximately 40%.

Renal insufficiency

In volunteers with mild to moderate renal impairment (creatinine clearance = 30 – 80 ml/min), the pharmacokinetics of sildenafil were not altered after receiving a 50 mg single oral dose. In volunteers with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min), sildenafil clearance was reduced, resulting in mean increases in AUC and C_{max} of 100% and 88%, respectively compared to age-matched volunteers with no renal impairment. In addition, N-desmethyl metabolite AUC and C_{max} values were significantly increased by 200% and 79%, respectively in subjects with severe renal impairment compared to subjects with normal renal function.

Hepatic insufficiency

In volunteers with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh class A and B) sildenafil clearance was reduced, resulting in increases in AUC (85%) and C_{max} (47%) compared to age-matched volunteers with no hepatic impairment. In addition, N-desmethyl metabolite AUC and C_{max} values were significantly increased by 154% and 87%, respectively in cirrhotic subjects compared to subjects with normal hepatic function. The pharmacokinetics of sildenafil in patients with severely impaired hepatic function have not been studied.

Population pharmacokinetics

In patients with pulmonary arterial hypertension, the average steady state concentrations were 20 – 50% higher over the investigated dose range of 20 – 80 mg TID compared to healthy volunteers. There was a doubling of the C_{min} compared to healthy volunteers. Both findings suggest a lower clearance and/or a higher oral bioavailability of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension compared to healthy volunteers.

Paediatric population



From the analysis of the pharmacokinetic profile of sildenafil in patients involved in the paediatric clinical trials, body weight was shown to be a good predictor of drug exposure in children. Sildenafil plasma concentration half-life values were estimated to range from 4.2 to 4.4 hours for a range of 10 to 70 kg of body weight and did not show any differences that would appear as clinically relevant. C_{max} after a single 20 mg sildenafil dose administered PO was estimated at 49, 104 and 165 ng/ml for 70, 20 and 10 kg patients, respectively. C_{max} after a single 10 mg sildenafil dose administered PO was estimated at 24, 53 and 85 ng/ml for 70, 20 and 10 kg patients, respectively. T_{max} was estimated at approximately 1 hour and was almost independent from body weight.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development.

In pups of rats which were pre- and post-natally treated with 60 mg/kg sildenafil, a decreased litter size, a lower pup weight on day 1 and a decreased 4-day survival were seen at exposures which were approximately fifty times the expected human exposure at 20 mg TID. Effects in non-clinical studies were observed at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use.

There were no adverse reactions, with possible relevance to clinical use, seen in animals at clinically relevant exposure levels which were not also observed in clinical studies.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Microcrystalline cellulose (type 102),
Calcium hydrogen phosphate (anhydrous),
Croscarmellose sodium,
Magnesium stearate.

Film-coat

Sepifilm 752 blanc (consisted of hypromellose 2910, microcrystalline cellulose, titanium dioxide, macrogol 40 stearate type I).

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life



24 months.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage condition. Store in the original package in order to protect from moisture and light.

6.5 Nature and contents of container

Transparent PVC 250 μm PVdC 120 g/m^2 + Al 20 μm blister, paper folding box.
Content of the pack: 30, 90 or 300 film-coated tablets.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

[To be completed nationally]

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

[To be completed nationally]

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION / RENEWAL OF THE AUTHORISATION

[To be completed nationally]

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

[To be completed nationally]



ЛИСТОК-ВКЛАДИШ: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТА

<[Назва лікарського засобу]>, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг
силденафіл

Уважно прочитайте листок-вкладиш до початку прийому лікарського засобу, оскільки він містить важливу для вас інформацію.

- Збережіть цей листок-вкладиш. Можливо, вам необхідно буде прочитати його ще раз.
- Якщо у вас виникли запитання, зверніться до лікаря чи фармацевта.
- Цей лікарський засіб призначається тільки вам. Не передавайте його іншим особам. Це може їм зашкодити, навіть якщо у них такі ж симптоми, як у вас.
- Якщо ви відчуваєте побічні дії, зверніться до лікаря чи фармацевта. Це також стосується побічних дій, що не зазначені у цьому листку-вкладиші. Див. Розділ 4.

Інформація, зазначена у цьому листку-вкладиші

1. Що таке <[Назва лікарського засобу]>, і для чого він застосовується.
2. Що необхідно знати перед початком прийому <[Назва лікарського засобу]>
3. Як приймати <[Назва лікарського засобу]>
4. Можливі побічні дії
5. Як зберігати <[Назва лікарського засобу]>
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке <[Назва лікарського засобу]>, і для чого він застосовується.

<[Назва лікарського засобу]> містить діючу речовину силденафіл, яка належить до групи інгібіторів фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ5).

<[Назва лікарського засобу]> знижує артеріальний тиск у легнях, розширюючи кровоносні судини легень.

<[Назва лікарського засобу]> використовується для лікування дорослих та дітей та підлітків від 1 до 17 років із високим артеріальним тиском у кровоносних судинах легень (легенева артеріальна гіпертензія).

2. Що необхідно знати перед початком прийому <[Назва лікарського засобу]>

Не приймайте <[Назва лікарського засобу]>, якщо:

- у вас є алергія на силденафіл чи будь-який інший компонент, що зазначений у розділі 6.
- ви приймаєте ліки, що містять нітрати, або донори оксиду азоту, такі як аміл



(«попперс»). Ці ліки часто призначають для полегшення болю в грудях (або «стенокардії»). <[Назва лікарського засобу]> може спричинити серйозне посилення дії цих ліків. Повідомте лікаря, якщо ви приймаєте будь-які з цих ліків. Якщо у вас виникли запитання, зверніться до лікаря чи фармацевта.

- ви приймаєте ріоцигуат. Цей препарат використовується для лікування легеневої артеріальної гіпертензії (тобто високого артеріального тиску в легенях) та хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії (тобто високого артеріального тиску в легенях внаслідок утворення тромбів). Було показано, що інгібітори ФДЕ5, такі як <[Назва лікарського засобу]>, посилюють гіпотензивну дію цього препарату. Якщо ви приймаєте ріоцигуат або не впевнені, повідомте свого лікаря.
- ви нещодавно перенесли інсульт, серцевий напад або у вас тяжке захворювання печінки або дуже низький артеріальний тиск (< 90/50 мм рт.ст.).
- ви приймаєте ліки для лікування грибкових інфекцій, такі як кетоконазол або ітраконазол, або ліки, що містять ритонавір (для лікування ВІЛ).
- ви коли-небудь втрачали зір через проблему з кровотоком до нерва в оці, яка називається неартеріальна передня ішемічна нейропатія зорового нерва.

Застереження та заходи безпеки

Перед початком прийому <[Назва лікарського засобу]> проконсультуйтеся у особистого лікаря, якщо у вас:

- захворювання легень, пов'язане із закупоркою або вузькою веною, а не артерією легень;
- серйозні проблеми з серцем;
- проблеми з камерами серця;
- високий артеріальний тиск у судинах легень;
- низький артеріальний тиск у стані спокою;
- втрата великої кількості рідини в організмі (зневоднення), яке може виникнути, якщо ви сильно потієте або п'єте недостатню кількість рідини. Це може статися, якщо у вас висока температура, блювота або діарея.
- рідкісне спадкове захворювання очей (пігментна дистрофія сітківки);
- захворювання еритроцитів (серповидно-клітинна анемія), рак клітин крові (лейкемія), рак кісткового мозку (множинна міелома) або будь-яке захворювання чи деформація статевого члена.
- наявна виразка шлунка, кровотечі (наприклад, гемофілія) або проблеми з носовою кровотечею.
- лікування, що передбачає прийом ліків від еректильної дисфункції.

При застосуванні для лікування еректильної дисфункції у чоловіків повідомлялося про такі розлади з боку органів зору при застосуванні інгібіторів ФДЕ5, включаючи силденафіл, що мали невідому частоту проявів, як раптове, тимчасове або постійне зниження або втрата зору в одному або обох очах.

Якщо ви відчули раптове зниження або втрату зору, припиніть прийом <[Назва лікарського засобу]> та негайно зверніться до лікаря (див. також розділ 4).

У чоловіків після прийому силденафілу повідомлялося про тривалу і іноді хворобу



ерекцію. Якщо у вас є ерекція, яка безперервно триває більше 4 годин, припиніть прийом препарату <[Назва лікарського засобу]> і негайно зверніться до лікаря (див. також розділ 4).

Особливі зауваження для пацієнтів із захворюваннями нирок або печінки

Необхідно повідомити лікаря, якщо у вас є проблеми з нирками або печінкою, оскільки може знадобитися коригування дози.

Діти

<[Назва лікарського засобу]> не слід давати дітям віком до 1 року.

Інші лікарські засоби та <[Назва лікарського засобу]>

Якщо ви приймаєте чи нещодавно приймали інші лікарські засоби, повідомне про це лікарю або фармацевту.

- Лікарські засоби, що містять нітрати, або донори оксиду азоту, такі як амілнітрат («попперс»). Ці ліки часто призначають для полегшення стенокардії або «болю в грудях» (див. розділ 2. Перед початком прийому <[Назва лікарського засобу]>).
- Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо ви вже приймаєте ріоцигуат.
- Лікування легеневої гіпертензії (наприклад, бозентан, ілопрост).
- Ліки, що містять звіробій (лікарський засіб рослинного походження), рифампіцин (застосовується для лікування бактеріальних інфекцій), карбамазепін, фенітоїн та фенобарбітал (використовується, серед іншого, для лікування епілепсії).
- Ліки, що розріджують кров (наприклад, варфарин), хоча вони не викликали жодних побічних ефектів.
- Ліки, що містять еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин (це антибіотики, які використовуються для лікування певних бактеріальних інфекцій), саквінавір (для лікування ВІЛ) або нефазодон (для лікування психічної депресії), оскільки може знадобитися коригування дози.
- Терапія альфа-адреноблокаторами (наприклад, доксазозин) для лікування високого артеріального тиску або проблем із передміхуровою залозою, оскільки комбінація двох препаратів може спричинити симптоми, що призводять до зниження артеріального тиску (наприклад, запаморочення, легке запаморочення).

<[Назва лікарського засобу]> та продукти харчування чи напої

Ви не повинні пити грейпфрутовий сік під час лікування препаратом <[Назва лікарського засобу]>.

Вагітність та період годування груддю

Якщо ви вагітні чи годуєте груддю, підозрюєте або плануєте вагітність, повідомте про це лікарю чи фармацевту до прийому цього препарату. <[Назва лікарського засобу]> слід застосовувати в період вагітності, окрім випадків очевидної необхідності.

<[Назва лікарського засобу]> не слід призначати жінкам репродуктивного віку, якщо вони не використовують відповідні методи контрацепції.

Силденафіл проникає у грудне молоко у дуже низьких рівнях і очікується, що зашкодить дитині.



Керування автотранспортом та іншими механізмами

<[Назва лікарського засобу]> може викликати запаморочення та вплинути на зір. Ви повинні знати, як ви реагуєте на ліки, перш ніж керувати автомобілем або працювати з механізмами.

<[Назва лікарського засобу]> містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/таблетка натрію, тобто практично є безнатрієвим.

3. Як приймати <[Назва лікарського засобу]>

Завжди приймайте лікарський засіб за призначенням лікаря. Якщо ви в чомусь сумніваєтесь, зверніться до лікаря чи фармацевта.

Для дорослих рекомендована доза становить 20 мг тричі на добу (приймаються з інтервалом від 6 до 8 годин) під час або без їжі.

Застосування в лікуванні дітей та підлітків

Для дітей та підлітків віком від 1 року до 17 років рекомендована доза становить 10 мг тричі на добу, якщо маса тіла < 20 кг, або 20 мг тричі на добу, якщо маса тіла > 20 кг, не залежно від прийому їжі. Вищі дози не застосовуються в лікуванні дітей. Цей препарат слід застосовувати лише у разі прийому по 20 мг тричі на добу. Для пацієнтів із масою тіла до 20 кг та малих дітей, які не можуть проковтнути таблетку, застосовуються інші більш відповідні фармацевтичні форми

Якщо ви прийняли більше <[Назва лікарського засобу]>, ніж потрібно

Ви не повинні приймати більше ліків, ніж рекомендує вам лікар.

Якщо ви прийняли більше ліків, ніж було рекомендовано, негайно зверніться до лікаря. Прийом більшої кількості <[Назва лікарського засобу]>, ніж необхідно, може збільшити ризик відомих побічних ефектів.

Якщо ви забули прийняти (<[Назва лікарського засобу]>

Якщо ви забули прийняти <[Назва лікарського засобу]>, прийміть дозу, як тільки згадаєте, а потім продовжуйте приймати ліки у звичайний час. Не приймайте подвійну дозу, якщо ви забули прийняти лікарський засіб.

Якщо ви припинили прийом <[Назва лікарського засобу]>

Раптове припинення лікування препаратом <[Назва лікарського засобу]> може призвести до погіршення симптомів. Не припиняйте прийом <[Назва лікарського засобу]>, якщо це не порадить вам лікар. Ваш лікар може порадити вам зменшити дозу протягом кількох днів, перш ніж повністю припинити прийом.

Якщо у вас виникли запитання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до лікаря чи фармацевта.



4. Можливі побічні дії

Як і усі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні дії, проте вони проявляються не у всіх.

Якщо ви відчули наступні побічні ефекти, припиніть прийом <[Назва лікарського засобу]> та негайно зверніться до лікаря (див. також розділ 2).

- Раптове зниження або втрата зору (частота невідома).
- Ерекція, яка триває безперервно більше 4 годин. У чоловіків після прийому силденафілу повідомлялося про тривалу і іноді хворобливу ерекцію (частота невідома).

Дорослі

Дуже поширені побічні реакції (можуть проявлятися більше ніж у 1 із 10 пацієнтів):

- Головний біль.
- Почервоніння обличчя.
- Діарея, розлад травлення.
- Біль у кінцівках.

Поширені побічні реакції (трапляються у 1 із 10 пацієнтів):

- Підшкірні інфекції, грип, запалення бронхів, запалення пазух носа, нежить, запалення шлунка та кишечника.
- Зниження кількості еритроцитів (анемія).
- Затримка рідини.
- Порушення сну, тривожність.
- Мігрень, тремтіння, відчуття поколювання, відчуття печіння, зниження відчуття дотику.
- Кровотеча в задній частині ока, порушення або нечіткість зору, світлочутливість, вплив на сприйняття кольору, подразнення очей, почервоніння очей.
- Вертиго.
- Носова кровотеча, кашель, закладеність носа.
- Печія, набряки, здуття живота, сухість у роті.
- Випадання волосся, почервоніння шкіри, нічна пітливість.
- М'язові болі, біль у спині.
- Підвищена температура тіла.

Нечасті побічні реакції (трапляються у 1 із 100 пацієнтів):

- Зниження гостроти зору, двоїння в очах, ненормальне відчуття в оці.
- Кровотеча статевого члена, наявність крові в спермі та/або сечі, збільшення грудей у чоловіків.

Побічні ефекти з невідомою частотою (частота не може бути оцінена за наявними даними).

- Раптове зниження або втрата слуху.



- Зниження артеріального тиску.
- Шкірний висип.

Діти та підлітки

Повідомлялося про наступні часті серйозні побічні ефекти (можуть траплятися у 1 з 10 осіб):

- Пневмонія, серцева недостатність, недостатність правого шлуночка, серцевий шок, високий артеріальний тиск у легенях, біль у грудях, непритомність, респіраторна інфекція, бронхіт, вірусна інфекція в шлунку та кишечнику, інфекції сечовивідних шляхів та порожнини зубів.

Наведені нижче серйозні побічні ефекти вважалися пов'язаними з лікуванням і про них повідомлялося нечасто (можуть траплятися у 1 з 100 осіб):

- Алергічна реакція (така як висипання на шкірі, набряк обличчя, губ і язика, хрипи, утруднене дихання або ковтання), судоми, нерегулярне серцебиття, порушення слуху, задишка, запалення травного тракту, хрипи через порушення потоку повітря.

Побічні ефекти, про які повідомлялося дуже часто (можуть траплятися частіше, ніж у 1 із 10 пацієнтів):

- Головний біль, блювання, інфекція горла, лихоманка, діарея, грип та носова кровотеча.

Побічні ефекти, про які повідомлялося часто (можуть траплятися у 1 із 10 випадків):

- Нудота, посилення ерекції, пневмонія і нежить.

Повідомлення про побічні реакції

Якщо ви відчуваєте побічні дії, зверніться до лікаря чи фармацевта. Це також стосується побічних дій, що не зазначені у цьому листку-вкладиші. Ви також можете повідомити про побічні дії за допомогою системи повідомлень, що зазначена у Додатку V. Повідомивши про побічні дії, ви надасте додаткову інформацію про безпеку застосування цього препарату.

5. Як зберігати <[Назва лікарського засобу]>

Препарат зберігати в недоступному для дітей місці.

Не приймайте цей препарат після завершення вказаного терміну придатності. Термін придатності передбачає останній день вказаного місяця.

Цей лікарський засіб не вимагає спеціальних умов зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла та вологи.

Не викидайте лікарський засіб до побутових відходів. Запитайте фармацевта, як утилізувати лікарські засоби, які ви вже не використовуєте. Такі дії допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що входить до складу <[Назва лікарського засобу]>

- Діюча речовина - це силденафіл. Кожна таблетка, вкрита плівковою о



містить 20 мг силденафілу (у формі цитрату).

- Допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (тип 102), гідрофосфат кальцію (безводний), натрію кроскармелоза, магнію стеарат, Sepifilm 752 blanc (складається з гіпромелози 2910, целюлози мікрокристалічної типу 4, титану діоксиду, макроголу 40 стеарату типу I).

Який вигляд має <[Назва лікарського засобу]> та вміст упаковки

<[Назва лікарського засобу]> — це круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору.

Таблетки поставляються в блістерах, що містять 30, 90 або 300 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Не всі розміри упаковок підлягають продажу.

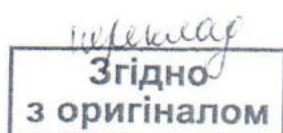
Власник реєстраційного посвідчення та виробник

(Підлягає заповненню в країні реєстрації)

Цей лікарський засіб зареєстрований у країнах-членах Європейської Економічної Зони під наступними назвами:

Німеччина Силденафіл Зентіва 20 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Цей листок-вкладиш востаннє переглядався ММ/РРРР..



АМЕРІ Б Д
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ
РЕГУЛЯТОРНОГО



Листок-вкладиш: інформація для пацієнтів
Силденафіл Зентіва 20 мг, таблетки, вкриті оболонкою
Силдспафіл

Уважно прочитайте всю цю інструкцію, перш ніж почати приймати цей препарат, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Збережіть цей листок-вкладиш. Можливо, вам необхідно буде прочитати його ще раз.
- Якщо у вас виникли запитання, зверніться до лікаря чи фармацевта.
- Цей лікарський засіб призначається тільки вам. Не передавайте його іншим особам. Це може їм зашкодити, навіть якщо у них такі ж симптоми, як у вас.
- Якщо ви відчуваєте побічні дії, зверніться до лікаря чи фармацевта. Це також стосується побічних дій, що не зазначені у цьому листку-вкладиші. Див. Розділ 4.

Інформація, зазначена у цьому листку-вкладиші

1. Що таке Силденафіл Зентіва і для чого він застосовується?
2. Що необхідно знати перед початком прийому Силденафіл Зентіва?
3. Як приймати Силденафіл Зентіва?
4. Можливі побічні дії
5. Як зберігати Силденафіл Зентіва?
6. Вміст упаковки та інша інформація?

1. Що таке Силденафіл Зентіва та для чого він застосовується?

Силденафіл Зентіва містить діючу речовину силденафіл, яка належить до групи інгібіторів фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ5).

Силденафіл Зентіва знижує артеріальний тиск у легенях, розширюючи кровоносні судини легень.

Силденафіл Зентіва використовується для лікування дорослих та дітей та підлітків від 1 до 17 років із високим артеріальним тиском у кровоносних судинах легень (легенева артеріальна гіпертензія).

2. Що необхідно знати перед початком прийому Силденафіл Зентіва?

Не приймайте Силденафіл Зентіва

- якщо у вас алергія на силденафіл або будь-який інший інгредієнт цього препарату (зазначені у розділі 6).

- якщо ви приймаєте ліки, що містять нітрати або донори оксиду азоту, такі як амілнітрат (такі як «попперс»). Ці ліки часто призначають для полегшення болю в грудях (або «стенокардії»). Силденафіл Зентіва може спричинити серйозне посилення дії цих ліків. Поговоріть зі своїм лікарем, якщо ви приймаєте будь-які з цих ліків. Якщо ви не впевнені, запитайте свого лікаря або фармацевта.

лікар
Згідно
з оригіналом

АМЕРІ Б А
 НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ
 РЕГУЛЯТОРНОГО

[Підпис]



- якщо ви приймаєте ріоцигуат. Цей лікарський засіб використовується для лікування легеневої артеріальної гіпертензії (тобто високого кров'яного тиску в легенях) і хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії (тобто високого кров'яного тиску в легенях через утворення тромбів). Було показано, що інгібітори ФДЕ5, такі як силденафіл, посилюють ефект зниження артеріального тиску цього препарату. Якщо ви приймаєте ріоцигуат або не впевнені, поговоріть зі своїм лікарем.

- якщо у вас нещодавно стався інсульт або серцевий напад, або якщо у вас тяжке захворювання печінки або дуже низький артеріальний тиск (< 90/50 мм рт. ст.).

- якщо ви приймаєте протигрибкові препарати, такі як кетоконазол або ітраконазол, або ліки, що містять ритонавір (для лікування ВІЛ).

- якщо у вас є або коли-небудь була втрата зору через проблеми з кровопостачанням зорового нерва в очі, стан, який називається неартеріальною передньою ішемічною нейропатією зорового нерва (НАІОН).

Попередження та запобіжні заходи

Поговоріть зі своїм лікарем, перш ніж приймати Силденафіл Зентіва

- якщо ваша хвороба є результатом венооклюзійної хвороби легенів, а не артеріальної оклюзійної хвороби легень,

- якщо у вас серйозна хвороба серця,

- якщо у вас проблеми з шлуночками серця,

- якщо у вас високий кров'яний тиск у кровоносних судинах легенів,

- якщо у вас низький артеріальний тиск у спокої,

- при втраті великої кількості рідини організмом (дегідратація). Це може статися, коли ви сильно потієте або вживаєте недостатню кількість рідини, наприклад, коли у вас є хвороба з лихоманкою, блювотою або діареєю,

якщо ви страждаєте на рідкісне спадкове захворювання очей (пігментний ретиніт),

- якщо у вас є зміни в еритроцитах (серповидно-клітинна анемія), рак крові (лейкемія), рак кісткового мозку (множинна мієлома) або захворювання чи деформація статевого члена,

- якщо у вас зараз є виразка шлунка, порушення згортання крові (наприклад, гемофілія) або проблеми з носовою кровотечею,

- якщо ви приймаєте ліки для лікування еректильної дисфункції.

При застосуванні інгібіторів ФДЕ5, включаючи силденафіл, для лікування еректильної дисфункції у чоловіків спостерігалися наступні побічні реакції з боку очей з невідомою частотою: часткове, раптове, тимчасове або постійне зниження або втрата зору на одне або обидва ока.

Якщо ви відчуваєте раптове зниження або втрату зору, припиніть застосування Силденафілу Зентіва та негайно зверніться до лікаря (див. розділ 4).

Чоловіки повідомляли про тривалу та іноді болючу ерекцію після прийому силденафілу. Якщо у вас є ерекція, яка триває більше 4 годин, припиніть застосування Силденафілу Зентіва та негайно зверніться до лікаря (див. розділ 4).



Особливі вказівки для пацієнтів із захворюваннями нирок або печінки

Повідомте свого лікаря, якщо у вас є проблеми з печінкою або нирками, оскільки може знадобитися коригування дози.

Діти

Силденафіл Зентіва не слід застосовувати дітям віком до 1 року.

Прийом Силденафілу Зентіва з іншими лікарськими засобами

Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо ви приймаєте, нещодавно приймали або можете приймати будь-які інші ліки.

- Лікарські засоби, що містять нітрати або донори оксиду азоту, такі як амілнітрат («попперс»). Ці ліки часто призначають для лікування симптомів стенокардії або болю в грудній клітці (див. розділ 2 «Що потрібно знати, перш ніж приймати Силденафіл Зентіва»).
- Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо ви вже приймаєте ріоцигуат.
- Терапія легеневої гіпертензії (наприклад, бозентан, ілопрост).
- Ліки, що містять звіробій (фітопрепарати), рифампіцин (використовується для лікування бактеріальних інфекцій), карбамазепін, фенітоїн і фенобарбітал (використовуються для лікування епілепсії, серед іншого).
- Ліки, що розріджують кров (наприклад, варфарин), хоча жодних побічних ефектів від них не повідомлялося.
- Ліки, що містять еритроміцин, кларитроміцин або телітроміцин (антибіотики, що застосовуються для лікування деяких бактеріальних інфекцій), саквінавір (для ВІЛ) або нефазодон (для лікування депресії). Може знадобитися відповідне коригування дози.
- Терапія альфа-блокаторами (наприклад, доксазозином) для лікування високого кров'яного тиску або проблем із простатою. Поєднання цих двох ліків може призвести до симптомів, спричинених зниженням артеріального тиску (наприклад, запаморочення, запаморочення).

Прийом Силденафілу Зентіва з їжею та напоями

Під час лікування Силденафілом Зентіва не можна пити грейпфрутовий сік.

Вагітність і період годування груддю

Якщо ви вагітні або годуєте грудьми, вважаєте, що можете бути вагітні або плануєте завагітніти, зверніться за порадою до свого лікаря або фармацевта, перш ніж приймати цей препарат. Силденафіл Зентіва не слід застосовувати під час вагітності, окрім випадків крайньої необхідності. Жінки, які можуть завагітніти, не повинні отримувати Силденафіл Зентіва, якщо вони не використовують ефективні засоби контрацепції. Дуже низькі рівні силденафілу проникають у грудне молоко. Шкоди вашій дитині не варто очікувати.

Здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами

Силденафіл Зентіва може викликати запаморочення та погіршити зір. Дізнайтеся, як він впливає на вас, перш ніж керувати автомобілем або працювати з будь-якими інструментами чи



Силденафіл Зентіва містить натрій

Силденафіл Зентіва містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на таблетку, вкриту плівковою оболонкою, тобто фактично «без натрію».

3. Як приймати Силденафіл Зентіва?

Завжди приймайте цей препарат точно так, як сказав вам лікар. Зверніться до свого лікаря або фармацевта, якщо ви не впевнені.

Рекомендована доза для дорослих становить 20 мг тричі на день (з інтервалом від 6 до 8 годин) незалежно від прийому їжі.

Застосування у дітей та підлітків

Рекомендована доза для дітей та підлітків віком від 1 до 17 років становить 10 мг тричі на добу для дітей та підлітків з масою тіла ≤ 20 кг та 20 мг тричі на добу для дітей та підлітків з масою тіла > 20 кг незалежно від прийому їжі. Вищі дози не слід застосовувати дітям. Цей препарат слід застосовувати лише у разі прийому 20 мг тричі на день. Інші лікарські форми можуть бути більш доцільними для пацієнтів з масою тіла ≤ 20 кг та інших пацієнтів молодшого віку, які не можуть ковтати таблетки.

Якщо ви прийняли більше Силденафілу Зентіва, ніж слід

Не приймайте більше ліків, ніж призначив лікар.

Якщо ви прийняли більше ліків, ніж призначив лікар, негайно повідомте про це лікаря. Якщо ви приймаєте більше Силденафілу Зентіва, ніж слід, ризик побічних ефектів може збільшитися.

Якщо ви забули прийняти Силденафіл Зентіва

Якщо ви забули прийняти дозу Силденафілу Зентіва, прийміть дозу, як тільки згадаєте, а потім продовжуйте приймати ліки у звичайний час. Не приймайте подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену дозу.

Якщо ви припините прийом Силденафіл Зентіва

Якщо ви раптово припините лікування Силденафілом Зентіва, симптоми можуть погіршитися. Не припиняйте прийом Силденафілу Зентіва, якщо це не порекомендував лікар. Ваш лікар може також сказати вам зменшити дозу на кілька днів, перш ніж назавжди припинити лікування.

Якщо у вас виникли додаткові запитання щодо застосування цього препарату, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

4. Які побічні ефекти можливі?

Як і всі ліки, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча вони виникають не у всіх.

Якщо ви помітили будь-який із наведених нижче побічних ефектів, вам слід припинити прийом Силденафілу Зентіва та негайно звернутися до лікаря (див. також розділ 2):

- якщо ви відчуваєте раптове зниження або втрату зору (частота невідома),



• якщо у вас є ерекція, яка триває більше 4 годин. У чоловіків після застосування силденафілу повідомлялося про постійну та іноді хворобливу ерекцію (частота невідома).

Дорослі

Дуже поширені (можуть спостерігатися більше ніж у 1 з 10 осіб):

- головний біль,
- почервоніння обличчя,
- діарея, розлад травлення,
- Біль у руках або ногах.

Часті (можуть спостерігатися у 1 з 10 осіб):

- запалення шкіри, грипоподібні симптоми, бронхіт, синусит, нежить, гастрит, катар шлунково-кишкового тракту,
- зниження кількості еритроцитів (анемія),
- накопичення рідини в тканинах,
- безсоння, тривога,
- мігрень, тремор, відчуття поколювання, печіння, зниження чутливості до дотику
- крововилив у сітківку, порушення зору, розмитість зору та чутливість до світла, зміни колірного сприйняття, подразнення очей, налиті кров'ю очі/почервоніння очей,
- запаморочення,
- Носова кровотеча, кашель, закладеність носа,
- Печія, геморої, здуття живота, сухість у роті,
- випадання волосся, почервоніння шкіри, нічна пітливість,
- біль у м'язах, біль у спині,
- підвищення температури тіла.

Нечасто (можуть спостерігатися до 1 із 100 осіб):

- зниження гостроти зору, двоїння в очах, відчуття стороннього тіла в оці,
- Кровотеча з статевого члена, кров у спермі та/або сечі та збільшення грудей у чоловіків.

Невідомо (неможливо оцінити за наявними даними):

- раптова втрата слуху або глухота,
- зниження артеріального тиску,
- Шкірні висипання.

Діти та підлітки

Часто повідомлялося про наступні серйозні побічні ефекти (можуть проявлятися до 1 дюйма 10 лікованих):



- Пневмонія, серцева недостатність, правостороння серцева недостатність, серцевий шок, високий кров'яний тиск у легенях, біль у грудях, непритомність, респіраторні інфекції, бронхіт, вірусне запалення шлунка та кишечника, запалення сечовивідних шляхів, карієс.

Наступні серйозні побічні ефекти вважалися пов'язаними з лікуванням і про них повідомлялося нечасто (можуть виникати не більше ніж у 1 із 100 осіб):

- алергічні реакції (такі як шкірний висип, набряк обличчя, губ і язика, свистяче дихання, утруднене дихання або ковтання), судоми, нерегулярне серцебиття, порушення слуху, задишка, запалення шлунково-кишкового тракту, хрипи внаслідок порушення циркуляції повітря.

Побічні ефекти, про які повідомлялося дуже часто (можуть спостерігатися більше ніж у 1 з 10 осіб), були:

- Головний біль, блювота, інфекції горла, лихоманка, діарея, грип і носова кровотеча.

Побічні ефекти, про які повідомлялося зазвичай (можуть спостерігатися у 1 з 10 осіб), були:

- Нудота, посилення ерекції, пневмонія та нежить.

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у вас виникли будь-які побічні ефекти, зверніться до свого лікаря або фармацевта. Це також стосується побічних ефектів, не зазначених у цій інструкції. Ви також можете безпосередньо визначити побічні ефекти

Федеральний інститут фармацевтичних препаратів і медичної продукції

Кафедра фармакогляду
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Бонн
Веб-сайт: www.bfarm.de

Показати. Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього препарату.

5. Як зберігати Силденафіл Зентіва?

Зберігайте цей препарат у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці після «EXP». Термін придатності відноситься до останнього дня зазначеного місяця.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи та світла.

Ніколи не викидайте будь-які ліки у стічні води (наприклад, не в унітаз чи раковину). Запитайте свого фармацевта, як викинути ліки, які ви більше не використовуєте. Ви допомагаєте захистити наше довкілля. Ви можете знайти більше інформації на www.bfarm.de/arzneimittelsorgung.



6. Вміст упаковки та інша інформація

Що входить до складу Силденафіл Зентіва

- Діюча речовина – силденафіл. Кожна таблетка містить 20 мг силденафілу (у вигляді цитрату).
- допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрогенфосфат, натрію кроскармелоза, магнію стеарат (Ph.Eur.) [рослинний], Sepifilm 752 білий (містить гіпромелозу, мікрокристалічну целюлозу, титану діоксид (E171), макроголу стеарат 2000 (тип I)).

Як виглядає Силденафіл Зентіва та вміст упаковки

Силденафіл Зентіва, вкриті плівковою оболонкою, — білі або майже білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Таблетки випускаються у блістерах по 30, 90 або 300 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Не всі розміри упаковок можуть бути представлені на ринку.

Власник реєстраційного посвідчення

Зентіва Фарма ГмбХ
Брюнінгштрассе 50
65926 Франкфурт-на-Майні

Виробник

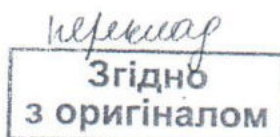
S.C. Zentiva S.A.
Бульвар Теодора Паллади, 50, район 3
код 032266 Бухарест
Румунія

Цей лікарський засіб дозволено в державах-членах Європейської економічної зони (ЄЕЗ) під такими назвами:

Німеччина Силденафіл Зентіва 20 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Ця брошура востаннє переглянута в липні 2020 року.

Тільки за рецептом.



АМЕРІ Б А
НАЧАЛЬНИК ВІДАІЛУ
РЕГУЛЯТОРНОГО

[Handwritten signature]



UA/19705/02/02
вип 15.10.2022 12

Sildenafil Zentiva® 20 mg Filmtabletten

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sildenafil Zentiva 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 20 mg Sildenafil (als Citrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß bis gebrochen weiß, runde, linsenförmige Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Wirksamkeit konnte nachgewiesen werden bei primärer PAH und bei pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit.

Kinder und Jugendliche

Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit pulmonaler arterieller Hypertonie. Die Wirksamkeit konnte anhand der Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit oder der pulmonalen Hämodynamik nachgewiesen werden bei primärer PAH und bei pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit angeborenen Herzerkrankungen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Behandlung von PAH hat. Im Falle einer klinischen Verschlechterung trotz einer Behandlung mit Sildenafil Zentiva sollten andere Formen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung beträgt 20 mg dreimal täglich. Der Arzt sollte den Patienten, der eine Einnahme von Sildenafil Zentiva vergessen hat, anhalten, so bald wie möglich eine Dosis einzunehmen und dann mit der normalen Dosierung fortzufahren. Zum Ausgleichen einer vergessenen Einnahme sollten die Patienten keine doppelte Dosis einnehmen.

Kinder und Jugendliche (1 bis 17 Jahre)

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr bis 17 Jahren beträgt die empfohlene Dosierung bei einem Körpergewicht ≤ 20 kg 10 mg dreimal täglich und bei einem Körpergewicht > 20 kg 20 mg dreimal täglich. Höhere als die empfohlenen Dosen sollten bei pädiatrischen Patienten mit PAH nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die 20 mg-Tabletten sollten nicht bei Kindern unter 1 Jahr angewendet werden.

Mat.-Nr.: 334027

Згідно
з оригіналом

АМЕРІКА
НАЦІОНАЛЬНИЙ
РЕГУЛЯТОРНОГО



angewendet werden, in denen 10 mg dreimal täglich bei jüngeren Patienten verabreicht werden sollten. Andere Darreichungsformen stehen für Patienten ≤ 20 kg und andere jüngere Patienten, die nicht in der Lage sind Tabletten zu schlucken, zur Verfügung.

Patienten, die zusätzlich weitere Arzneimittel anwenden

Generell sollte jede Dosisanpassung nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abschätzung vorgenommen werden. Wenn Sildenafil Patienten verabreicht wird, die bereits CYP3A4-Hemmer wie Erythromycin oder Saquinavir erhalten, sollte eine Dosisreduktion auf zweimal täglich 20 mg erwogen werden. Bei gleichzeitiger Gabe mit stärkeren CYP3A4-Hemmern wie Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon wird eine Dosisreduktion auf einmal täglich 20 mg empfohlen. Zur gleichzeitigen Anwendung von Sildenafil mit den stärksten CYP3A4-Hemmern siehe Abschnitt 4.3. Bei gleichzeitiger Gabe mit CYP3A4-Induktoren kann eine Dosisanpassung für Sildenafil notwendig werden (siehe Abschnitt 4.5).

Spezielle Patientenpopulationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die anhand der 6-Minuten-Gehstrecke gemessene klinische Wirksamkeit kann bei älteren Patienten verringert sein.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, einschließlich solchen mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), ist keine initiale Dosisanpassung erforderlich. Nur wenn die Therapie nicht gut vertragen wird, sollte nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung eine Dosisreduktion auf 20 mg zweimal täglich erwogen werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klassen A und B) ist keine initiale Dosisanpassung erforderlich. Nur wenn die Therapie nicht gut vertragen wird, sollte nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung eine Dosisreduktion auf 20 mg zweimal täglich erwogen werden.

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) ist Sildenafil Zentiva kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche (Kinder unter 1 Jahr und Neugeborene)

Außerhalb der zugelassenen Indikationen darf Sildenafil nicht bei Neugeborenen mit persistierender pulmonaler Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) angewendet werden, da das Risiko größer als der Nutzen ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sildenafil Zentiva bei Kindern unter 1 Jahr mit anderen Erkrankungen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Absetzen der Behandlung

Anhand bisheriger, limitierter Daten ist anzunehmen, dass ein plötzliches Absetzen von Sildenafil Zentiva keinen Rebound-Effekt mit einer Verschlechterung der PAH verursacht. Allerdings sollte zur Vermeidung einer möglichen und plötzlichen klinischen Verschlechterung während des Absetzens eine allmähliche Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden. Während des Absetzens wird eine engmaschigere Überwachung empfohlen.

Art der Anwendung

Sildenafil Zentiva ist nur zur oralen Anwendung bestimmt. Die Tabletten sollten in Abständen von etwa 6 bis 8 Stunden mit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten Bestandteile.
- Gleichzeitige Gabe mit NO-Donatoren (wie Amylnitrit) oder Nitraten jeglicher Form aufgrund der hypotensiven Effekte von Nitraten (siehe Abschnitt 5.1).



- Die Begleittherapie von PDE5-Hemmern, inklusive Sildenafil, mit Guanylatcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist kontraindiziert, da es möglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).
- Kombination mit den stärksten CYP3A4-Hemmern (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) (siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten, die aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE5-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht (siehe Abschnitt 4.4).
- Die Sicherheit von Sildenafil wurde bei folgenden Patientengruppen nicht untersucht und seine Anwendung bei diesen Gruppen ist daher kontraindiziert:
 - schwere Einschränkung der Leberfunktion,
 - kürzlich zurückliegender Schlaganfall oder Herzinfarkt,
 - ausgeprägte Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg) bei Behandlungsbeginn.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Wirksamkeit von Sildenafil bei Patienten mit schwerer PAH (Funktionsklasse IV) wurde bisher nicht untersucht. Falls sich der klinische Zustand verschlechtert, sollten Therapien in Erwägung gezogen werden, die für ein schweres Stadium der Krankheit empfohlen werden (z. B. Epoprostenol) (siehe Abschnitt 4.2). Das Nutzen-Risiko-Profil von Sildenafil bei Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklasse I wurde nicht untersucht.

Studien mit Sildenafil wurden bei PAH in Verbindung mit primären (idiopathischen) Bindegewebskrankheiten und mit angeborenen Herzerkrankungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1). Die Anwendung von Sildenafil bei anderen Formen der PAH wird nicht empfohlen.

In der pädiatrischen Langzeit-Anschlussstudie wurde bei Patienten, die höhere als die empfohlenen Dosen erhielten, eine Zunahme von Todesfällen beobachtet. Deshalb sollten bei pädiatrischen Patienten mit PAH höhere als die empfohlenen Dosen nicht angewendet werden (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.1).

Retinitis pigmentosa

Die Sicherheit von Sildenafil wurde bei Patienten mit bekannter erblich bedingter degenerativer Retinaerkrankung wie beispielsweise Retinitis pigmentosa (eine Minderheit dieser Patienten hat eine genetisch bedingte Störung der retinalen Phosphodiesterasen) nicht untersucht und seine Anwendung kann daher nicht empfohlen werden.

Gefäßerweiternde Wirkung

Bei der Verordnung von Sildenafil sollen Ärzte sorgfältig abwägen, ob Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen durch die leichte bis mäßige gefäßerweiternde Wirkung von Sildenafil beeinträchtigt werden könnten. Hierzu zählen beispielsweise Patienten mit Hypotonie, solche mit Dehydratation, Patienten mit einer schweren Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts oder schwerer Einschränkung der autonomen Blutdruckkontrolle (siehe Abschnitt 4.4).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Nach der Markteinführung von Sildenafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wurden schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Herzinfarkt, instabiler Angina Pectoris, plötzlichen Herztodes, ventrikulärer Arrhythmie, zerebrovaskulärer Blutung, transitorischer ischämischer Attacke, Hypertonie und Hypotonie im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von Sildenafil berichtet. Die meisten dieser Patienten hatten vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren. Für viele Ereignisse wurde berichtet, dass sie während oder kurz nach dem Geschlechtsverkehr auftraten, und für einige wenige, dass sie kurz nach der Anwendung von Sildenafil ohne sexuelle Aktivität auftraten. Es ist nicht möglich zu beurteilen, ob diese Ereignisse direkt mit den kardiovaskulären Risikofaktoren oder mit anderen Faktoren in Zusammenhang stehen.



Priapismus

Eine Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit anatomischen Penismissbildungen (wie etwa Angulation, Fibrose im Bereich der Corpora cavernosa oder die Peyronie-Krankheit) sowie bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (wie Sichelzellenanämie, Plasmozytom, Leukämie) sollte mit entsprechender Vorsicht erfolgen.

Nach der Markteinführung wurden verlängerte Erektionen und Priapismus unter Sildenafil-Behandlung berichtet. Falls eine Erektion länger als 4 Stunden anhält, sollte der Patient sofort medizinische Hilfe suchen. Wird ein Priapismus nicht sofort behandelt, kann dies zu Gewebeschädigung im Penis und dauerhaftem Potenzverlust führen (siehe Abschnitt 4.8).

Vasookklusive Krise bei Patienten mit Sichelzellenanämie

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie nach einer Sichelzellenanämie sollte Sildenafil nicht angewendet werden. In einer klinischen Studie wurden vasookklusive Krisen, die zu einer Krankenhauseinweisung führten, bei den Patienten, die Sildenafil Zentiva erhielten, häufiger berichtet als unter Placebo, was zu einem vorzeitigen Abbruch dieser Studie führte.

Sehstörungen

In Zusammenhang mit der Einnahme von Sildenafil und anderen PDE5-Hemmern sind Fälle von Sehstörungen spontan berichtet worden. Fälle von nicht arteriitischer anteriorer ischämischer Optikusneuropathie, einer seltenen Erkrankung, sind in Zusammenhang mit der Einnahme von Sildenafil und anderen PDE5-Hemmern spontan und in einer Beobachtungsstudie berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle jeglicher plötzlicher Sehstörungen sollte die Behandlung sofort abgebrochen und eine alternative Therapie in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Alphablocker

Wenn Patienten unter Alphablocker-Therapie Sildenafil erhalten, ist Vorsicht geboten, da eine gleichzeitige Anwendung bei empfindlichen Personen zu symptomatischer Hypotonie führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Um die Möglichkeit einer orthostatischen Hypotonie möglichst gering zu halten, sollten Patienten, die mit Alphablockern behandelt werden, vor Beginn der Behandlung mit Sildenafil hämodynamisch stabil eingestellt sein. Ärzte sollten die Patienten darüber aufklären, wie sie sich beim Auftreten von Symptomen einer orthostatischen Hypotonie verhalten sollen.

Blutungsstörungen

Studien an menschlichen Thrombozyten erbrachten Hinweise, dass Sildenafil die antiaggregatorische Wirkung von Nitroprussid-Natrium *in vitro* verstärkt. Es liegen keine Daten über die Unbedenklichkeit der Anwendung von Sildenafil an Patienten mit Blutungsstörungen oder aktiven peptischen Ulzera vor. Daher sollte die Gabe von Sildenafil bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Vitamin-K-Antagonisten

Bei Patienten mit PAH, insbesondere bei einer PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit, besteht bei Beginn einer Therapie mit Sildenafil unter laufender Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten möglicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko.

Venenverschlusskrankheit

Für die Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit einer pulmonalen Venenverschlusskrankheit liegen bisher keine Daten vor. Allerdings wurden für die Anwendung von Vasodilatoren (hauptsächlich Prostacyclin) bei solchen Patienten Fälle von lebensbedrohlichen Lungenödemen beschrieben. Sollten daher bei der Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie Zeichen eines Lungenödems auftreten, ist an die Möglichkeit einer Venenverschlusskrankheit zu denken.

Anwendung von Sildenafil zusammen mit Bosentan

Die Wirksamkeit von Sildenafil bei Patienten, die gleichzeitig Bosentan erhalten, wurde nicht abschließend nachgewiesen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).



Gleichzeitige Gabe von anderen PDE5-Hemmern

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sildenafil in Kombination mit anderen PDE5-Hemmern, einschließlich Sildenafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, ist in PAH-Patienten nicht untersucht worden. Die Anwendung in dieser Kombination wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Sildenafil Zentiva enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Sildenafil

In-vitro-Studien

Der Sildenafil-Metabolismus wird grundsätzlich durch die Cytochrom-P450-(CYP-)Isoenzyme 3A4 (Hauptweg) und 2C9 (Nebenweg) vermittelt. Die Sildenafil-Clearance kann folglich durch Inhibitoren dieser Isoenzyme herabgesetzt und durch Induktoren dieser Enzyme erhöht sein. Zu Dosisempfehlungen siehe Abschnitte 4.2 und 4.3.

In-vivo-Studien

Die gleichzeitige Gabe von oral appliziertem Sildenafil und intravenös appliziertem Epoprostenol wurde untersucht (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Die Wirksamkeit und Sicherheit bei gleichzeitiger Gabe von Sildenafil mit anderen Behandlungen der PAH (z. B. Ambrisentan, Iloprost) wurden in kontrollierten klinischen Studien nicht untersucht. Daher ist im Falle gleichzeitiger Gabe Vorsicht geboten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sildenafil bei gleichzeitiger Gabe mit anderen PDE5-Inhibitoren wurden bei Patienten mit PAH nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Eine populationspharmakokinetische Analyse der Daten für alle Patientengruppen in klinischen Studien bei PAH zeigte eine reduzierte Sildenafil-Clearance und/oder eine erhöhte orale Bioverfügbarkeit von Sildenafil bei gemeinsamer Anwendung mit CYP3A4-Substraten und mit der Kombination von CYP3A4-Substraten und Betablockern. Diese waren die einzigen Faktoren mit einem statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sildenafil bei Patienten mit PAH. Die Plasma-AUC von Sildenafil war bei Patienten mit CYP3A4-Substraten und CYP3A4-Substraten plus Betablockern um 43 % bzw. 66 % höher als bei Patienten, die keine solchen Arzneimittel erhielten. Die Plasma-AUC von Sildenafil war bei einer Dosis von 80 mg dreimal täglich um das 5-Fache höher als bei einer Dosis von 20 mg dreimal täglich. Dieser Konzentrationsbereich entspricht der Erhöhung der Sildenafil-Exposition, die bei speziell konzipierten Interaktionsstudien mit CYP3A4-Hemmern (mit Ausnahme der stärksten CYP3A4-Hemmer wie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) beobachtet wurden.

CYP3A4-Induktoren dürften einen erheblichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sildenafil bei Patienten mit PAH haben. Dies konnte in einer *In-vivo*-Interaktionsstudie mit dem CYP3A4-Induktor Bosentan bestätigt werden.

Bei gesunden Freiwilligen führte die gleichzeitige Anwendung von zweimal täglich 125 mg Bosentan (einem mäßigen Induktor von CYP3A4; CYP2C9 und möglicherweise auch von CYP2C19) mit dreimal täglich 80 mg Sildenafil (im Steady State) über 6 Tage zu einer Verringerung der AUC von Sildenafil um 63 %. Bei einer populationspharmakokinetischen Analyse von Sildenafil-Daten erwachsener PAH-Patienten in klinischen Studien, darunter eine 12-wöchige Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von 20 mg Sildenafil oral dreimal täglich zusätzlich zu einer Dosis von Bosentan (62,5 mg bis 125 mg zweimal täglich), zeigte sich eine Verminderung der Sildenafil-Exposition unter der gleichzeitigen Gabe von Bosentan, ähnlich wie sie bei gesunden Freiwilligen beobachtet wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).



Bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut und Rifampicin anwenden, muss die Wirksamkeit von Sildenafil genau überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung des HIV-Protease-Hemmers Ritonavir, eines hochpotenten P450-Hemmstoffs, im Steady State (zweimal täglich 500 mg) mit Sildenafil (100-mg-Einzeldosis) bewirkte eine 300%ige (4-fache) Steigerung der C_{max} von Sildenafil und eine 1.000%ige (11-fache) Steigerung der Plasma-AUC von Sildenafil. Nach 24 Stunden betragen die Sildenafil-Plasmaspiegel noch immer etwa 200 ng/ml im Vergleich zu etwa 5 ng/ml nach alleiniger Gabe von Sildenafil. Dies entspricht den ausgeprägten Effekten von Ritonavir auf ein breites Spektrum von P450-Substraten. Aufgrund dieser pharmakokinetischen Ergebnisse ist die gleichzeitige Einnahme von Sildenafil und Ritonavir bei Patienten mit PAH kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung des HIV-Protease-Hemmers Saquinavir, eines CYP3A4-Hemmstoffs, im Steady State (dreimal täglich 1.200 mg) mit Sildenafil (100-mg-Einzeldosis) bewirkte eine 140%ige Steigerung der C_{max} von Sildenafil und eine 210%ige Steigerung der Plasma-AUC von Sildenafil. Sildenafil hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Saquinavir. Zu Dosisempfehlungen siehe Abschnitt 4.2.

Bei Anwendung einer Einzeldosis von 100 mg Sildenafil gemeinsam mit Erythromycin, einem mäßigen CYP3A4-Hemmstoff, im Steady State (zweimal täglich 500 mg für 5 Tage) erhöhte sich die systemische Sildenafil-Exposition (AUC) um 182 %. Zu Dosisempfehlungen siehe Abschnitt 4.2. Bei gesunden männlichen Freiwilligen konnte kein Einfluss von Azithromycin (500 mg täglich über 3 Tage) auf die AUC, C_{max} , t_{max} , Eliminationsrate oder auf die sich daraus ergebende Halbwertszeit von Sildenafil oder auf seinen Hauptmetaboliten im Kreislauf festgestellt werden. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig. Cimetidin (800 mg), ein Cytochrom-P450-Hemmstoff und ein unspezifischer CYP3A4-Hemmstoff, bewirkte eine 56%ige Steigerung der Sildenafil-Plasmaspiegel, wenn es gesunden Freiwilligen gleichzeitig mit Sildenafil (50 mg) gegeben wurde. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Bei den stärksten CYP3A4-Hemmern wie beispielsweise Ketoconazol oder Itraconazol dürften ähnliche Effekte wie bei Ritonavir zu erwarten sein (siehe Abschnitt 4.3). Bei CYP3A4-Hemmern wie z. B. Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon wird erwartet, dass der Effekt zwischen dem von Ritonavir und dem von CYP3A4-Hemmern wie z. B. Saquinavir oder Erythromycin liegt – man vermutet eine 7-fach höhere Exposition. Bei CYP3A4-Hemmern werden daher Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Eine populationspharmakokinetische Analyse der Daten für alle Patientengruppen mit PAH lässt vermuten, dass die gemeinsame Anwendung von Betablockern mit CYP3A4-Substraten zu einer zusätzlichen Erhöhung der Plasma-AUC von Sildenafil im Vergleich zu einer alleinigen Anwendung des CYP3A4-Substrats führen könnte.

Grapefruitsaft ist ein schwacher Hemmstoff des CYP3A4-Stoffwechsels in der Darmwand und kann eine geringe Steigerung der Sildenafil-Plasmaspiegel bewirken. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig, die gleichzeitige Einnahme von Sildenafil mit Grapefruitsaft wird jedoch nicht empfohlen.

Durch die Einmalgabe eines Antazidums (Magnesiumhydroxid/Aluminiumhydroxid) wurde die Bioverfügbarkeit von Sildenafil nicht beeinflusst.

Die gleichzeitige Anwendung von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol 30 µg und Levonorgestrel 150 µg) hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sildenafil.

Nicorandil ist ein Wirkstoff, der gleichzeitig die Kaliumkanäle aktiviert und als Nitrat wirkt. Aufgrund der Nitratkomponente besteht die Möglichkeit einer schwerwiegenden Wechselwirkung mit Sildenafil (siehe Abschnitt 4.3).



Wirkungen von Sildenafil auf andere Arzneimittel

In-vitro-Studien

Sildenafil ist ein schwacher Inhibitor der Cytochrom-P450-Isoenzyme 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

Es liegen keine Daten hinsichtlich Wechselwirkungen zwischen Sildenafil und unspezifischen Phosphodiesterase-Inhibitoren wie Theophyllin oder Dipyridamol vor.

In-vivo-Studien

Bei gleichzeitiger Anwendung von Sildenafil (50 mg) zeigten sich keine signifikanten Wechselwirkungen mit Tolbutamid (250 mg) oder mit Warfarin (40 mg), die beide durch CYP2C9 verstoffwechselt werden.

Sildenafil hatte keine signifikante Wirkung auf die Plasma-AUC von Atorvastatin (AUC um 11 % erhöht), was vermuten lässt, dass Sildenafil keinen klinisch relevanten Effekt auf CYP3A4 hat.

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Sildenafil (100-mg-Einzeldosis) und Acenocoumarol beobachtet.

Die durch Acetylsalicylsäure (150 mg) bewirkte Verlängerung der Blutungszeit wurde durch Sildenafil (50 mg) nicht gesteigert.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Alkohol (maximale Blutalkoholspiegel im Mittel 80 mg/dl) wurde bei gesunden Probanden durch Sildenafil (50 mg) nicht verstärkt.

In einer Studie an gesunden Freiwilligen führte Sildenafil im Steady State (80 mg dreimal täglich) zu einer Erhöhung der AUC von Bosentan (125 mg zweimal täglich) um 50 %. Eine populationspharmakokinetische Analyse der Daten aus einer Studie mit erwachsenen PAH-Patienten mit einer bestehenden Bosentan-Therapie (62,5 mg bis 125 mg zweimal täglich) ergab bei gleichzeitiger Gabe von Sildenafil im Steady State (20 mg dreimal täglich) eine Erhöhung (20 % [95 % KI : 9,8 bis 30,8]) der AUC von Bosentan, die geringer war als die bei gesunden Freiwilligen mit gleichzeitiger Gabe von 80 mg Sildenafil dreimal täglich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

In einer Interaktionsstudie erhielten Hypertoniker Sildenafil (100 mg) zusammen mit Amlodipin. Es zeigte sich eine zusätzliche Senkung des Blutdrucks im Liegen um 8 mmHg systolisch und um 7 mmHg diastolisch. Das Ausmaß dieser zusätzlichen Blutdrucksenkung war ähnlich der Blutdrucksenkung, die nach alleiniger Anwendung von Sildenafil an gesunden Probanden beobachtet wurde.

In drei spezifischen Arzneimittelinteraktionsstudien wurden der Alphablocker Doxazosin (4 mg und 8 mg) und Sildenafil (25 mg, 50 mg oder 100 mg) gemeinsam an Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) angewendet, die eine Therapie mit Doxazosin in stabiler Dosis erhielten. Bei diesen Studienpopulationen zeigten sich mittlere zusätzliche Senkungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Liegen um 7/7 mmHg, 9/5 mmHg bzw. 8/4 mmHg und mittlere zusätzliche Senkungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Stehen um 6/6 mmHg, 11/4 mmHg bzw. 4/5 mmHg. Bei gleichzeitiger Anwendung von Sildenafil und Doxazosin an Patienten mit stabil eingestellter Doxazosin-Dosis gab es gelegentlich Berichte über eine symptomatische orthostatische Hypotonie. Gemeldet wurden dabei Schwindel und Benommenheit, jedoch keine Synkope. Eine gleichzeitige Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit Alphablocker-Therapie kann bei empfindlichen Personen zu orthostatischer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4).

Sildenafil (100-mg-Einzeldosis) hatte keinen Einfluss auf die Steady-State-Pharmakokinetik des Protease-Hemmstoffs Saquinavir, der ein CYP3A4-Substrat/-Hemmer ist.

Entsprechend seiner pharmakologischen Wirkung auf den Stickstoffmonoxid-cGMP-Stoffwechsel (siehe Abschnitt 5.1) konnte gezeigt werden, dass Sildenafil den blutdrucksenkenden Effekt



Nitraten verstärkt. Daher ist die gleichzeitige Gabe mit Stickstoffmonoxid-Donatoren oder jeglichen Nitraten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Riociguat: Präklinische Studien zeigten einen additiven Effekt auf die Senkung des systemischen Blutdrucks, wenn PDE5-Inhibitoren mit Riociguat kombiniert wurden. In klinischen Studien zeigte sich, dass Riociguat den hypotensiven Effekt von PDE5-Hemmern verstärkt. Es gab keinen Hinweis auf einen positiven klinischen Effekt dieser Kombination in der untersuchten Studienpopulation. Die gleichzeitige Verwendung von Riociguat zusammen mit PDE5-Hemmern, inklusive Sildenafil, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Sildenafil hatte keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Plasmaspiegel von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol 30 µg und Levonorgestrel 150 µg).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter und Kontrazeption bei Männern und Frauen

Wegen fehlender Daten zu den Auswirkungen von Sildenafil Zentiva bei Schwangeren wird Sildenafil Zentiva bei Frauen im gebärfähigen Alter nur dann empfohlen, wenn gleichzeitig wirksame Maßnahmen zur Empfängnisverhütung angewandt werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten aus der Anwendung von Sildenafil bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft und embryonale/fetale Entwicklung. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Toxizität hinsichtlich der postnatalen Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Aufgrund fehlender Daten sollte Sildenafil Zentiva bei schwangeren Frauen nicht angewendet werden, es sei denn, eine Anwendung ist dringend erforderlich.

Stillzeit

Es liegen keine geeigneten und gut kontrollierten Studien an stillenden Frauen vor. Daten von einer stillenden Frau weisen darauf hin, dass Sildenafil und sein aktiver Metabolit N-Desmethylsildenafil in sehr geringen Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden werden. Es liegen keine klinischen Daten dazu vor, ob Sildenafil nachteilige Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder hat. Die aufgenommenen Mengen lassen jedoch keine nachteiligen Auswirkungen erwarten. Verschreibende Ärzte sollten den klinischen Bedarf der Mutter für eine Anwendung von Sildenafil und mögliche nachteilige Auswirkungen auf den gestillten Säugling sorgfältig gegeneinander abwägen.

Fertilität

Basierend auf den konventionellen Studien zur Fertilität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Risiken für den Menschen erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sildenafil Zentiva hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Da in klinischen Studien mit Sildenafil über Schwindel und Sehstörungen berichtet wurde, sollen die Patienten darauf achten, wie sie auf die Einnahme von Sildenafil Zentiva reagieren, bevor sie ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen.



4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

In der placebokontrollierten Zulassungsstudie mit Sildenafil bei pulmonaler arterieller Hypertonie wurden insgesamt 207 Patienten auf Sildenafil in einer Tagesdosis von 20 mg, 40 mg oder 80 mg dreimal täglich randomisiert und 70 Patienten auf Placebo. Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen. Bei den mit 20 mg, 40 mg bzw. 80 mg Sildenafil dreimal täglich behandelten Patienten betrug die Gesamtabbruchrate 2,9 %, 3,0 % oder 8,5 % im Vergleich zu 2,9 % unter Placebo. Von den 277 Patienten, die in der Zulassungsstudie behandelt wurden, wurden 259 Patienten in eine Langzeit-Fortsetzungsstudie aufgenommen, in der Dosen von bis zu 80 mg dreimal täglich (das 4-Fache der empfohlenen Dosis von 20 mg dreimal täglich) gegeben wurden. Nach 3 Jahren erhielten noch 87 % der 183 Patienten unter Studienmedikation 80 mg Sildenafil Zentiva dreimal täglich.

In einer placebokontrollierten Studie mit Sildenafil als Begleitmedikation zu intravenös verabreichtem Epoprostenol bei pulmonaler arterieller Hypertonie wurden insgesamt 134 Patienten mit Epoprostenol und Sildenafil (mit einer fixen Dosissteigerung von anfangs 20 mg, dann 40 mg und schließlich 80 mg jeweils dreimal täglich, entsprechend der Verträglichkeit) sowie 131 Patienten mit Epoprostenol und Placebo behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen. Die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen lag insgesamt unter Sildenafil/Epoprostenol bei 5,2 %, im Vergleich zu 10,7 % unter Placebo/Epoprostenol. Zu den bis dahin nicht berichteten Nebenwirkungen, die in der Sildenafil/Epoprostenol-Gruppe häufiger auftraten als mit Placebo/Epoprostenol, zählten: okuläre Hyperämie, verschwommenes Sehen, Nasenschleimhautschwellung, nächtliche Schweißausbrüche, Rückenschmerzen und Mundtrockenheit. Bekannte Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Erytheme, Gliederschmerzen und Ödeme wurden häufiger bei mit Sildenafil/Epoprostenol behandelten als bei mit Placebo/Epoprostenol behandelten Patienten beobachtet. Von den Patienten, die diese initiale Studie abschlossen, wurden 242 Patienten in eine Langzeit-Fortsetzungsstudie aufgenommen. Dabei wurden Dosen bis zu 80 mg dreimal täglich gegeben, und nach 3 Jahren erhielten noch 68 % der 133 Patienten unter Studienmedikation 80 mg Sildenafil Zentiva dreimal täglich.

In den beiden placebokontrollierten Studien waren die Nebenwirkungen im Allgemeinen leichter bis mäßiger Art. Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen (Häufigkeit: 10 % oder größer) mit Sildenafil im Vergleich zu Placebo waren Kopfschmerzen, Flush, Dyspepsie, Durchfall und Gliederschmerzen.

Tabelle der Nebenwirkungen

Die Tabelle zeigt die Nebenwirkungen, die bei > 1 % der mit Sildenafil behandelten Patienten und häufiger (Unterschied > 1 %) als unter Placebo auftraten (Datenbasis ist die Zulassungsstudie zu Sildenafil bzw. eine gemeinsame Auswertung der beiden placebokontrollierten Studien zu PAH mit Dosierungen von 20, 40 oder 80 mg Sildenafil dreimal täglich). Die Nebenwirkungen sind nach Organsystem und Häufigkeit gegliedert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Meldungen nach Markteinführung sind kursiv angegeben.

Systemorganklassen gemäß MedDRA (V.14.0)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Cellulitis, Grippe, Bronchitis, Sinusitis, Rhinitis, Gastroenteritis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Flüssigkeitsretention
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlaflosigkeit, Angst



Systemorganklassen gemäß MedDRA (V.14.0)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Migräne, Tremor, Parästhesie, Brennen, Hypästhesie
Augenerkrankungen	Häufig	Retinablutungen, Sehstörungen, verschwommenes Sehen, Photophobie, Chromopsie, Zyanopsie, Augenreizungen, okuläre Hyperämie
	Gelegentlich	verminderte Sehschärfe, Doppelsehen, Fremdkörpergefühl im Auge
	Nicht bekannt	<i>nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION)*, Verschluss von Netzhautgefäßen*, Gesichtsfelddefekte*</i>
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Vertigo
	Nicht bekannt	<i>plötzlicher Hörverlust</i>
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Flush
	Nicht bekannt	<i>Hypotonie</i>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Nasenbluten, Husten, Nasenschleimhautschwellung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Durchfall, Dyspepsie
	Häufig	Gastritis, gastroösophagealer Reflux, Hämorrhoiden, abdominelles Spannungsgefühl, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Alopezie, Erythem, nächtliche Schweißausbrüche
	Nicht bekannt	<i>Ausschlag</i>
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Sehr häufig	Gliederschmerzen
	Häufig	Myalgie, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Penisblutung, Hämatospermie, Gynäkomastie
	Nicht bekannt	<i>Priapismus, vermehrte Erektionen</i>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fieber

*Diese unerwünschten Ereignisse wurden bei Patienten, die PDE5-Hemmer zur Behandlung der erektilen Dysfunktion einnahmen, berichtet.

Kinder und Jugendliche

In der placebokontrollierten Sildenafil-Studie bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie im Alter von 1 bis 17 Jahren wurden insgesamt 174 Patienten dreimal täglich mit niedrigen Dosen von Sildenafil (10 mg bei Patienten > 20 kg; kein Patient ≤ 20 kg erhielt diese niedrige Dosis), mittleren Dosen (10 mg bei Patienten ≥ 8 bis 20 kg; 20 mg bei Patienten ≥ 20 bis 45 kg; 40 mg bei Patienten > 45 kg) oder hohen Dosen (20 mg bei Patienten ≥ 8 bis 20 kg; 40 mg bei Patienten ≥ 20 bis 45 kg; 80 mg bei Patienten > 45 kg) behandelt und 60 Patienten erhielten Placebo.



Das in der Studie bei Kindern und Jugendlichen beobachtete Nebenwirkungsprofil entsprach im Allgemeinen dem bei Erwachsenen (siehe oben stehende Tabelle). Die häufigsten Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$), die bei mit Sildenafil behandelten Patienten (alle Dosierungen) auftraten, mit einer Häufigkeit von $> 1\%$ gegenüber der Placebo-Gruppe, waren Fieber, Infektionen der oberen Atemwege (je 11,5 %), Erbrechen (10,9 %), vermehrte Erektionen (einschließlich spontaner Erektion des Penis bei männlichen Individuen) (9,0 %), Übelkeit, Bronchitis (je 4,6 %), Pharyngitis (4,0 %), Rhinorrhö (3,4 %) und Pneumonie, Rhinitis (je 2,9 %).

Von den 234 pädiatrischen Patienten, die in der placebokontrollierten Kurzzeit-Studie behandelt wurden, haben 220 Patienten an der Langzeit-Anschlussstudie teilgenommen. Teilnehmer, die eine aktive Sildenafil-Therapie erhalten hatten, haben die gleichen Dosierungsschemata fortgeführt, während die Teilnehmer aus der Placebo-Gruppe der Kurzzeit-Studie randomisiert einer Sildenafil-Behandlung zugeordnet wurden.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der gesamten Dauer der Kurzzeit- und Langzeit-Studie berichtet wurden, waren im Allgemeinen den Nebenwirkungen ähnlich, die in der Kurzzeit-Studie beobachtet wurden. Nebenwirkungen, die bei $> 10\%$ der 229 mit Sildenafil behandelten Patienten (kombinierte Dosis-Gruppe, einschließlich 9 Patienten, die die Langzeit-Studie nicht fortgesetzt haben) auftraten, waren Infektion der oberen Atemwege (31 %), Kopfschmerz (26 %), Erbrechen (22 %), Bronchitis (20 %), Pharyngitis (18 %), Fieber (17 %), Diarrhö (15 %) und Grippe, Epistaxis (jeweils 12 %). Der Schweregrad der meisten dieser Nebenwirkungen wurde als leicht bis mäßig eingestuft.

Bei 94 (41 %) der 229 Patienten, die Sildenafil erhielten, wurden schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. Von diesen 94 Patienten, die eine schwerwiegende Nebenwirkung gemeldet haben, waren 14/55 (25,5 %) in der Gruppe mit der geringen Sildenafil-Dosierung, 35/74 (47,3 %) in der Gruppe mit der mittleren Sildenafil-Dosierung und 45/100 (45 %) in der Gruppe mit der hohen Sildenafil-Dosierung. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ bei Sildenafil-Patienten (kombinierte Dosierungen) auftraten, waren Pneumonie (7,4 %), Herzversagen, pulmonare Hypertonie (je 5,2 %), Entzündungen der oberen Atemwege (3,1 %), Versagen der rechten Herzkammer, Gastroenteritis (je 2,6 %), Synkope, Bronchitis, Bronchopneumonie, pulmonale arterielle Hypertonie (je 2,2 %), Brustschmerzen, Karies (je 1,7 %) und kardiogener Schock, virale Gastroenteritis, Harnwegsinfektionen (je 1,3 %).

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden als behandlungsbedingt bewertet: Enterokolitis, Konvulsion, Hypersensitivität, Stridor, Hypoxie, neurosensorische Taubheit und ventrikuläre Arrhythmie.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Studien erhielten gesunde Probanden Einzeldosen bis zu 800 mg. Die hierbei beobachteten Nebenwirkungen waren ähnlich wie die bei niedrigeren Dosen, lediglich Inzidenz und Schweregrad waren erhöht. Bei Einzeldosen von 200 mg war die Inzidenz der Nebenwirkungen (Kopfschmerz, Flush, Schwindel, Dyspepsie, Verstopfung der Nase und Sehstörungen) erhöht.



In Fällen einer Überdosierung sollten je nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen eingeleitet werden. Da Sildenafil in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist und renal nicht eliminiert wird, ist durch eine Dialyse keine Beschleunigung der Clearance zu erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, ATC-Code: G04BE03.

Wirkmechanismus

Sildenafil ist ein wirksamer und selektiver Hemmstoff der für zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5), dem Enzym, das für den Abbau von cGMP verantwortlich ist. Abgesehen von seinem Vorliegen im Corpus cavernosum des Penis findet sich PDE5 auch in den Lungengefäßen. Sildenafil erhöht somit cGMP innerhalb der glatten Muskelzellen der Lungengefäße und führt so zu einer Entspannung. Bei Patienten mit PAH kann dies zu einer Vasodilatation im pulmonalen Gefäßsystem und – in geringerem Ausmaß – zu einer Vasodilatation im systemischen Kreislauf führen.

Pharmakodynamische Wirkungen

In-vitro-Studien zeigten, dass Sildenafil für PDE5 selektiv ist. Es wirkt stärker auf PDE5 als auf andere bekannte Phosphodiesterasen. Die Selektivität von Sildenafil für PDE5 ist um das 10-Fache höher als für PDE6, die am Phototransduktionsprozess in der Retina beteiligt ist. Es zeigte sich eine 80-fach höhere Selektivität für PDE5 als für PDE1 und eine um mehr als das 700-Fache höhere Selektivität für PDE5 als für PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 und 11. Insbesondere hat Sildenafil eine mehr als 4.000-fach höhere Selektivität für PDE5 im Vergleich zu PDE3, dem an der Steuerung der kardialen Kontraktilität beteiligten cAMP-spezifischen Phosphodiesterase-Isoenzym.

Sildenafil bewirkt eine geringe und vorübergehende Reduktion des Blutdrucks, die in den meisten Fällen keine klinisch relevanten Effekte zur Folge hat.

Nach Langzeitapplikation von 80 mg dreimal täglich an Patienten mit systemischer Hypertonie war die mittlere Veränderung des systolischen und des diastolischen Blutdrucks eine Senkung von 9,4 mmHg bzw. 9,1 mmHg gegenüber dem Ausgangswert.

Nach Langzeitapplikation von 80 mg dreimal täglich an Patienten mit PAH wurden geringere Effekte auf die Blutdrucksenkung beobachtet (eine Senkung von jeweils 2 mmHg systolisch und diastolisch). Bei der empfohlenen Dosierung von dreimal täglich 20 mg wurde keine Senkung des systolischen oder diastolischen Blutdrucks beobachtet. Die einmalige orale Gabe von bis zu 100 mg Sildenafil ergab bei gesunden Freiwilligen keine klinisch relevanten Auswirkungen auf das EKG. In der Langzeitanwendung von dreimal täglich 80 mg Sildenafil bei Patienten mit PAH wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen des EKG beobachtet.

In einer Studie zu den hämodynamischen Effekten einer oralen Einmalgabe von 100 mg Sildenafil bei 14 Patienten mit schwerer (> 70%ige Stenose mindestens einer Koronararterie) koronarer Herzkrankheit (KHK) nahmen der mittlere systolische und der mittlere diastolische Blutdruck in Ruhe im Vergleich zum Ausgangswert um 7 % bzw. 6 % ab. Der mittlere pulmonale systolische Blutdruck nahm um 9 % ab. Sildenafil beeinflusste weder das Herzminutenvolumen, noch beeinträchtigte es die Durchblutung in den stenosierten Koronararterien.

Leichte und vorübergehende Veränderungen des Farbsehens (Blau/Grün) wurden bei einigen Studienteilnehmern durch den Farnsworth-Munsell-100-Farben-Test 1 Stunde nach Einnahme von 100 mg beobachtet, 2 Stunden nach Einnahme waren diese Veränderungen nicht mehr nachweisbar. Der vermutete Mechanismus für diese Veränderung des Farbsehens bezieht sich auf die Hemmung der



PDE6, die bei dem Phototransduktionsprozess der Retina eine Rolle spielt. Sildenafil übt keinen Einfluss auf die Sehschärfe oder das Kontrastsehen aus. In einer kleinen, placebokontrollierten Untersuchung bei 9 Patienten mit dokumentierter altersbedingter Makuladegeneration im Frühstadium zeigte Sildenafil als 100-mg-Einmaldosis in den durchgeführten Sehtests (Sehschärfe, Amsler-Gitter, Lichtertest, Humphrey-Perimeter und Photostress-Test) keine signifikanten Veränderungen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit PAH

Es wurde eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie bei 278 Patienten mit primärer PAH, PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit und PAH nach chirurgischer Korrektur eines angeborenen Herzfehlers durchgeführt. Die Patienten wurden für eine von 4 Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo, Sildenafil 20 mg, Sildenafil 40 mg oder Sildenafil 80 mg, je dreimal täglich. Von den 278 randomisierten Patienten erhielten 277 zumindest 1 Dosis der Studienmedikation. Die Studienpopulation umfasste 68 (25 %) Männer und 209 (75 %) Frauen mit einem mittleren Alter von 49 Jahren (Altersbereich: 18 bis 81 Jahre) und einer 6-Minuten-Gehstrecke zwischen 100 und 450 Meter (Mittelwert: 344 Meter) bei Studienbeginn. 175 Patienten (63 %) hatten eine Diagnose mit primärer pulmonaler Hypertonie, 84 (30 %) eine Diagnose mit PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit und 18 (7 %) eine Diagnose mit PAH nach einer chirurgischen Korrektur eines angeborenen Herzfehlers. Die meisten Patienten gehörten bei Studienbeginn in die WHO-Funktionsklasse II (107/277; 39 %) oder III (160/277; 58 %) und wiesen eine durchschnittliche 6-Minuten-Gehstrecke von 378 Meter bzw. 326 Meter auf, weniger Patienten in die Funktionsklasse I (1/277; 0,4 %) oder IV (9/277; 3 %). Patienten mit einer linksventrikulären Auswurfraction < 45 % oder mit linksventrikulärer Verkürzungsfraction < 0,2 % waren von einer Teilnahme ausgeschlossen.

Sildenafil (oder Placebo) wurde zusätzlich zur bestehenden Therapie der Patienten verabreicht, die eine Kombination von Antikoagulanzen, Digoxin, Calciumantagonisten, Diuretika oder Sauerstoff umfassen konnte. Die Anwendung von Prostacyclin, Prostacyclinanaloga oder Endothelinantagonisten als Zusatzbehandlung war ebenso wenig gestattet wie eine Argininsupplementation. Patienten, die zuvor auf eine Therapie mit Bosentan nicht angesprochen hatten, waren von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert. Für alle drei Sildenafil-Dosis-Gruppen zeigte sich im Vergleich zu den Patienten mit Placebo eine statistisch signifikante Erhöhung der 6-Minuten-Gehstrecke. Die relative Erhöhung der 6-Minuten-Gehstrecke gegenüber Placebo betrug 45 Meter ($p < 0,0001$), 46 Meter ($p < 0,0001$) bzw. 50 Meter ($p < 0,001$) für Sildenafil 20 mg, 40 mg bzw. 80 mg dreimal täglich. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Wirkung zwischen den einzelnen Dosen von Sildenafil. Bei Patienten mit einem Ausgangswert der 6-Minuten-Gehstrecke unter 325 Meter wurde eine verbesserte Wirksamkeit bei den höheren Dosen beobachtet (die Verbesserung gegenüber Placebo betrug 58 Meter, 65 Meter bzw. 87 Meter für 20 mg, 40 mg bzw. 80 mg dreimal täglich).

Unter Berücksichtigung der WHO-Funktionsklassen konnte in der 20-mg-Dosis-Gruppe eine statistisch signifikante Erhöhung der 6-Minuten-Gehstrecke beobachtet werden: Für die Funktionsklassen II und III wurden gegenüber Placebo Erhöhungen um 49 Meter ($p = 0,0007$) und 45 Meter ($p = 0,0031$) gemessen.

Die Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke war bereits nach 4 Wochen Behandlung eindeutig feststellbar und konnte auch über 8 und 12 Wochen aufrechterhalten werden. Die Therapieeffekte waren bei den verschiedenen Subgruppen vergleichbar, wobei die Subgruppen nach der Ätiologie (primäre PAH und pulmonale Hypertonie in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit), den verschiedenen WHO-Funktionsklassen, Geschlecht, Rasse, den geographischen Regionen, dem mittleren Pulmonalarteriendruck und dem pulmonalen Gefäßwiderstand definiert waren.

Bei allen Dosierungen von Sildenafil zeigten die Patienten eine statistisch signifikante Reduktion des mittleren Pulmonalarteriendrucks (mPAP) und des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR) im



zu denen mit Placebo. Die placebokorrigierten Behandlungseffekte auf den mPAP betragen - 2,7 mmHg ($p = 0,04$), -3,0 mmHg ($p = 0,01$) bzw. -5,1 mmHg ($p < 0,0001$) für dreimal täglich 20 mg, 40 mg bzw. 80 mg Sildenafil. Die gegenüber Placebo relativen Behandlungseffekte auf den PVR betragen -178 dyn.sec/cm⁵ ($p = 0,0051$), -195 dyn.sec/cm⁵ ($p = 0,0017$) bzw. -320 dyn.sec/cm⁵ ($p < 0,0001$) für dreimal täglich 20 mg, 40 mg bzw. 80 mg Sildenafil. Nach 12 Wochen mit dreimal täglich 20 mg, 40 mg bzw. 80 mg Sildenafil war die prozentuale Senkung des PVR proportional größer (11,2 %, 12,9 % bzw. 23,3 %) als die Reduktion für den systemischen Gefäßwiderstand (7,2 %, 5,9 % bzw. 14,4 %). Der Einfluss von Sildenafil auf die Mortalität ist nicht bekannt.

Bei allen Sildenafil-Dosierungen ergab sich in Woche 12 bei einem größeren Prozentsatz der Patienten (nämlich bei 28 %, 36 % bzw. 42 % der Personen unter dreimal täglich 20 mg, 40 mg bzw. 80 mg) eine Verbesserung um mindestens 1 WHO-Funktionsklasse im Vergleich zu 7 % unter Placebo. Die jeweilige Odds-Ratio betrug 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) bzw. 5,75 ($p < 0,0001$).

Langzeit-Überlebensdaten bei nicht vorbehandelten Patienten

Die Patienten der Zulassungsstudie konnten als Fortsetzung an einer offenen Langzeitstudie teilnehmen. Nach 3 Jahren erhielten 87 % der Patienten eine Dosierung von dreimal täglich 80 mg. In der Zulassungsstudie wurden insgesamt 207 Patienten mit Sildenafil behandelt, und ihre Langzeit-Überlebensrate wurde über mindestens 3 Jahre verfolgt. In dieser Patientenpopulation betrug die Kaplan-Meier-Schätzung für die 1-Jahres-, 2-Jahres- und 3-Jahres-Überlebensrate 96 %, 91 % und 82 %. Bei Patienten mit einer WHO-Funktionsklasse II zu Studienbeginn betrug die Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren 99 %, 91 % bzw. 84 % und bei Patienten mit einer WHO-Funktionsklasse III zu Studienbeginn 94 %, 90 % bzw. 81 %.

Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit PAH (bei Kombination mit Epoprostenol)

Es wurde eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 267 PAH-Patienten durchgeführt, die mit intravenös verabreichtem Epoprostenol eingestellt waren. Die Studienpopulation bestand sowohl aus Patienten mit primärer pulmonaler arterieller Hypertonie (212/267, 79 %) als auch aus Patienten mit PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit (55/267, 21 %). Die meisten Patienten entfielen zu Studienbeginn auf die WHO-Funktionsklassen II (68/267, 26 %) und III (175/267, 66 %), weniger Patienten waren der Funktionsklasse I (3/267, 1 %) oder IV (16/267, 6 %) zugeordnet, und bei einigen Patienten (5/267, 2 %) war die WHO-Funktionsklasse unbekannt. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert: intravenös verabreichtes Epoprostenol plus Placebo oder plus Sildenafil (bei einer fixen Dosissteigerung von anfangs 20 mg, dann 40 mg und schließlich 80 mg jeweils dreimal täglich, entsprechend der Verträglichkeit).

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert. Mit Sildenafil zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Erhöhung der 6-Minuten-Gehstrecke. Die mittlere placebokorrigierte Verlängerung der Gehstrecke unter Sildenafil betrug 26 Meter (95 %-KI: 10,8 bis 41,2; $p = 0,0009$). Bei Patienten mit einer Gehstrecke von ≥ 325 Metern zu Studienbeginn war der Behandlungseffekt 38,4 Meter zugunsten von Sildenafil; bei Patienten mit einer Gehstrecke von < 325 Metern zu Studienbeginn war der Behandlungseffekt 2,3 Meter zugunsten von Placebo. Bei Patienten mit primärer PAH war der Behandlungseffekt 31,1 Meter im Vergleich zu 7,7 Metern bei Patienten mit PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit. Aufgrund der geringen Fallzahlen in den einzelnen randomisierten Untergruppen könnten diese Unterschiede auch zufällig sein.

Im Vergleich zu Placebo wurde bei den Patienten unter Sildenafil eine statistisch signifikante Senkung des mittleren Pulmonalarteriendruckes (mPAP) erreicht. Dabei war Sildenafil überlegen mit einer mittleren placebokorrigierten Senkung von -3,9 mmHg (95 %-KI: -5,7 bis -2,1; $p = 0,00003$). Ein sekundärer Endpunkt war die Zeit bis zum Eintreten einer klinischen Verschlechterung, die als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines die Erkrankung verschlechternden Ereignisses definiert war (Tod, Lungentransplantation, Beginn einer Bosentan-Therapie oder eine klinische Verschlechterung, die eine Veränderung der Epoprostenol-Therapie notwendig machte). Vergleich zu Placebo führte die Behandlung mit Sildenafil zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Eintreten einer klinischen Verschlechterung der PAH ($p = 0,0074$). In der Placebo-



Gruppe kam es bei 23 Personen zum Auftreten von die Erkrankung verschlechternden Ereignissen (17,6 %) im Vergleich zu 8 Personen in der Sildenafil-Gruppe (6,0 %).

Langzeit-Überlebensdaten aus der Studie bei bestehender Epoprostenol-Therapie

Die an der Studie mit bestehender Epoprostenol-Therapie eingeschlossenen Patienten konnten als Fortsetzung an einer offenen Langzeitstudie teilnehmen. Nach 3 Jahren erhielten 68 % der Patienten eine Dosierung von dreimal täglich 80 mg. Zu Studienbeginn wurden insgesamt 134 Patienten mit Sildenafil behandelt, und ihre Langzeit-Überlebensdaten wurden über mindestens 3 Jahre verfolgt. In dieser Patientenpopulation betragen die Kaplan-Meier-Schätzwerte der 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensrate 92 %, 81 % bzw. 74 %.

Wirksamkeit und Sicherheit bei erwachsenen Patienten mit PAH (bei gleichzeitiger Anwendung von Bosentan)

Es wurde eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 103 klinisch stabilen PAH-Patienten (WHO FK II und III) durchgeführt, die seit mindestens 3 Monaten eine Bosentan-Therapie erhalten hatten. Darunter waren Patienten mit primärer PAH und solche mit PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit. Die Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Placebo oder Sildenafil (20 mg dreimal täglich) in Kombination mit Bosentan (62,5 bis 125 mg zweimal täglich) zugeordnet. Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war eine Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert. Die Ergebnisse zeigen, dass kein signifikanter Unterschied in der mittleren Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke gegenüber dem Ausgangswert zwischen Sildenafil 20 mg dreimal täglich (13,62 Meter [95 % KI : -3,89 bis +31,12]) und Placebo (14,08 Meter [95 % KI : -1,78 bis +29,95]) zu beobachten ist.

Unterschiede bei der 6-Minuten-Gehstrecke wurden beobachtet zwischen Patienten mit primärer PAH und PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit. Bei Patienten mit primärer PAH (67 Teilnehmer) betrug die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert 26,39 Meter (95 % KI : 10,70 bis 42,08) in der Sildenafil-Gruppe und 11,84 Meter (95 % KI : -8,83 bis 32,52) in der Placebo-Gruppe. Bei Patienten mit PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit (36 Teilnehmer) betrug die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert jedoch -18,32 Meter (95 % KI : -65,66 bis 29,02) in der Sildenafil-Gruppe und 17,50 Meter (95 % KI : -9,41 bis 44,41) in der Placebo-Gruppe.

Insgesamt waren die Nebenwirkungen in den beiden Behandlungsgruppen (Sildenafil plus Bosentan gegenüber Bosentan allein) grundsätzlich ähnlich und entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Sildenafil als Monotherapie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Kinder und Jugendliche

Pulmonale arterielle Hypertonie

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, parallelen Multizenterstudie mit verschiedenen Dosierungen wurden insgesamt 234 Personen im Alter von 1 bis 17 Jahren behandelt. Die Teilnehmer (38 % männlich und 62 % weiblich) hatten ein Körpergewicht ≥ 8 kg und litten zu 33 % an primärer pulmonaler Hypertonie (PPH) oder einer PAH in Verbindung mit angeborenen Herzerkrankungen (systemisch-pulmonale Shunts 37 %, chirurgische Reposition 30 %). 63 der 234 Patienten (27 %) in dieser Studie waren jünger als 7 Jahre (niedrige Sildenafil-Dosis: n = 2; mittlere Sildenafil-Dosis: n = 17; hohe Sildenafil-Dosis: n = 28; Placebo: n = 16), und 171 der 234 Patienten (73 %) waren 7 Jahre oder älter (niedrige Sildenafil-Dosis: n = 40; mittlere Sildenafil-Dosis: n = 38; hohe Sildenafil-Dosis: n = 49; Placebo: n = 44). Die meisten Personen waren als Ausgangswert in der WHO-Funktionsklasse I (75/234, 32 %) oder II (120/234, 51 %). Weniger Patienten waren Funktionsklasse III (35/234, 15 %) oder IV (1/234, 0,4 %). Bei einigen wenigen Patienten (3/234, 1,3 %) war die WHO-Funktionsklasse nicht bekannt.

Die Patienten waren nicht mit einer spezifischen PAH-Therapie vorbehandelt und die Anwendung von Prostacyclin, Prostacyclinanaloga sowie Endothelinrezeptorantagonisten waren in der Studie nicht



erlaubt, ebenso wenig wie Argininsupplementierung, Nitrate, Alphablocker und starke CYP450-3A4-Hemmer.

Das primäre Ziel der Studie war, die Wirksamkeit von oralem Sildenafil auf die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit bei Kindern in der Dauertherapie über 16 Wochen anhand des Cardiopulmonary-Exercise-Tests (CPET) bei den Teilnehmern, die von ihrer Entwicklung her dazu imstande waren ($n = 115$) zu prüfen. Die sekundären Endpunkte schlossen u. a. ein hämodynamisches Monitoring, Erfassung der Symptome, die WHO-Funktionsklasse, Veränderung der Begleitmedikation und die Erfassung der Lebensqualität mit ein.

Die Teilnehmer wurden entweder einer der drei Sildenafil-Gruppen zugeteilt (niedrige [10 mg], mittlere [10 bis 40 mg] oder hohe [20 bis 80 mg] Sildenafil-Dosen dreimal täglich) oder auf die Placebo-Gruppe. Die innerhalb einer Gruppe tatsächlich gegebene Dosis orientierte sich am Körpergewicht (siehe Abschnitt 4.8). Der Anteil der Teilnehmer, die zu Beginn eine unterstützende Therapie (Antikoagulanzen, Digoxin, Calciumkanalblocker, Diuretika und/oder Sauerstoff) erhielten, war in der kombinierten Sildenafil-Gruppe (47,7 %) und in der Placebo-Gruppe (41,7 %) vergleichbar.

Der primäre Endpunkt war die durch CPET in den kombinierten Sildenafil-Gruppen erhobene, placebokorrigierte prozentuale Veränderung des maximalen VO_2 in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert (siehe Tabelle 2). Insgesamt waren 106 von den 234 Teilnehmern (45 %) mittels CPET auswertbar. Es handelte sich hierbei um die Kinder, die 7 Jahre und älter und von ihrer Entwicklung her imstande waren, den Test durchzuführen. Bei den Kindern unter 7 Jahren (kombinierte Sildenafil-Gruppe: $n = 47$; Placebo-Gruppe: $n = 16$) konnten nur die sekundären Endpunkte erhoben werden. Die durchschnittlichen Ausgangswerte für die maximale Sauerstoffaufnahme waren innerhalb der Sildenafil-Gruppen vergleichbar (17,37 bis 18,03 ml/kg/min) und in der Placebo-Gruppe geringfügig höher (20,02 ml/kg/min). Die Ergebnisse der Gesamtauswertung (kombinierte Dosis-Gruppe vs. Placebo) unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,056$; siehe Tabelle 2). Zwischen der mittleren Sildenafil-Dosis und Placebo betrug der berechnete Unterschied 11,33 % (95 %-KI: 1,72 bis 20,94; siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Placebokorrigierte prozentuale Veränderung des Peak- VO_2 gegenüber dem Ausgangswert in den aktiven Behandlungsgruppen

Behandlungsgruppe	Berechneter Unterschied	95%-Konfidenzintervall
Niedrige Dosis ($n = 24$)	3,81	-6,11 bis 13,73
Mittlere Dosis ($n = 26$)	11,33	1,72 bis 20,94
Hohe Dosis ($n = 27$)	7,98	-1,64 bis 17,60
Kombinierte Dosen ($n = 77$)	7,71 ($p = 0,056$)	-0,19 bis 15,60
Placebo-Gruppe: $n = 29$		

Schätzwerte beruhend auf ANCOVA mit den Kovariablen Ausgangswert der maximalen VO_2 , Ätiologie und Gewichtsgruppe

Dosisabhängige Verbesserungen wurden beim pulmonalen Gefäßwiderstands-Index (PVRI) und dem durchschnittlichen pulmonalen arteriellen Druck (mPAP) beobachtet. Mit -18 % (95 %-KI: 2 % bis 32 %) und -27 % (95 %-KI: 14 % bis 39 %) gegenüber der Placebo-Gruppe ergab sich in den Sildenafil-Gruppen mit mittlerer und hoher Dosis eine Verringerung des PVRI. Die Gruppe mit der niedrigen Dosis zeigte keine signifikanten Unterschiede gegenüber der Placebo-Gruppe (Unterschied: 2 %). Mit -3,5 mmHg (95 %-KI: -8,9 bis 1,9) und -7,3 mmHg (95 %-KI: -12,4 bis -2,1) gegenüber dem Ausgangswert ergab sich in den Sildenafil-Gruppen mit mittlerer und hoher Dosis eine Veränderung des mPAP im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die Gruppe mit der niedrigen Dosis zeigte nur kleine Unterschiede gegenüber Placebo (Unterschied: 1,6 mmHg). Alle drei Sildenafil-Gruppen zeigten gegenüber Placebo eine Verbesserung des Herzindex von 10 %, 4 % und 15 % jeweils. Die Gruppe mit niedriger, mittlerer und hoher Dosis.

Gegenüber Placebo zeigte sich lediglich bei den Teilnehmern mit der hohen Sildenafil-Dosis eine signifikante Verbesserung der Funktionsklasse. Im Vergleich zu Placebo betrug die Odds-Ratio



Sildenafil-Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher Dosis 0,6 (95 %-KI: 0,18 bis 2,01), 2,25 (95 %-KI: 0,75 bis 6,69) und 4,52 (95 %-KI: 1,56 bis 13,10).

Daten der Langzeit-Anschlussstudie

Von den 234 pädiatrischen Patienten, die in der placebokontrollierten Kurzzeit-Studie behandelt wurden, haben 220 Patienten an der Langzeit-Anschlussstudie teilgenommen. Dabei wurden Teilnehmer aus der Placebo-Gruppe der Kurzzeit-Studie randomisiert einer Sildenafil-Behandlung zugeordnet; Patienten mit einem Gewicht ≤ 20 kg wurden in die Gruppen mit mittlerer oder hoher Dosis (1:1) aufgenommen, während Patienten mit einem Gewicht > 20 kg in die niedrige, mittlere oder hohe Dosisgruppe (1:1:1) aufgenommen wurden. Von den insgesamt 229 Patienten, die Sildenafil erhielten, waren 55, 74 und 100 Patienten in den Gruppen mit niedriger, mittlerer bzw. hoher Dosis. Die Gesamtbehandlungsdauer während der Kurzzeit- und Langzeit-Studien, beginnend mit der Doppelverblindung für die einzelnen Patienten, lag zwischen 3 und 3.129 Tagen. In der Gruppe mit Sildenafil-Behandlung betrug die mittlere Dauer der Sildenafil-Behandlung 1.696 Tage (darin nicht enthalten die 5 Patienten, die in der doppelblinden Phase Placebo erhielten und nicht in der Langzeit-Anschlussstudie behandelt wurden).

In den Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher Dosis betragen die Kaplan-Meier-Schätzwerte der 3-Jahres-Überlebensrate für die Patienten mit einem Gewicht > 20 kg bei Studienbeginn 94 %, 93 % und 85 %. In den Gruppen mit mittlerer und hoher Dosis betragen die Schätzwerte der Überlebensrate für die Patienten mit einem Gewicht ≤ 20 kg bei Studienbeginn 94 % und 93 % (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Während der Studiendurchführung wurden insgesamt 42 Todesfälle gemeldet, entweder im Verlauf der Behandlung oder während der Nachbeobachtung des Überlebens. 37 Todesfälle traten auf, bevor das Datenüberwachungskomitee (Data Monitoring Committee) die Entscheidung gefällt hatte, die Dosis der Patienten auf eine niedrigere Dosierung zu reduzieren. Diese Entscheidung basierte auf einem beobachteten Ungleichgewicht der Sterblichkeit mit zunehmenden Sildenafil-Dosen. Von diesen 37 Todesfällen betrug die Anzahl (%) in der Gruppe mit niedriger Sildenafil-Dosis 5/55 (9,1 %), mit mittlerer Sildenafil-Dosis 10/74 (13,5 %) und mit hoher Sildenafil-Dosis 22/100 (22 %). Im Anschluss wurden 5 weitere Todesfälle gemeldet. Die Todesursachen wurden mit der PAH in Verbindung gebracht. Höhere als die empfohlenen Dosen dürfen bei pädiatrischen Patienten mit PAH nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Ein Jahr nach Beginn der placebokontrollierten Studie wurde die maximale VO_2 bestimmt. Von den mit Sildenafil behandelten Personen, die von ihrer Entwicklung her imstande waren, den CPET durchzuführen, zeigte sich bei 59/114 Personen (52 %) gegenüber dem Zeitpunkt zu Beginn der Sildenafil-Behandlung keinerlei Verschlechterung der maximalen VO_2 . In ähnlicher Weise hatte sich die WHO-Funktionsklasse bei 191 von 229 Personen (83 %), die Sildenafil erhalten hatten, bei der Beurteilung nach 1 Jahr unverändert erhalten oder verbessert.

Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

Eine randomisierte, doppelblinde, zweiarmige, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie wurde bei 59 Neugeborenen mit persistierender pulmonaler Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) oder mit hypoxischer Ateminsuffizienz und mit Risiko für eine PPHN mit Oxigenierungsindex (OI) > 15 und < 60 durchgeführt. Das primäre Ziel war die Wirksamkeit und Sicherheit von i. v. Sildenafil zu untersuchen, wenn es zusammen mit inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) im Vergleich zu iNO alleine gegeben wurde.

Die Co-primären Endpunkte waren die Therapieversagensrate, definiert als Notwendigkeit zusätzlicher Therapiemaßnahmen gegen PPHN, Notwendigkeit einer extrakorporalen

Membranoxygenierung (ECMO) oder Tod während der Studie, sowie die Zeit mit iNO-Therapie nach Initiierung der i. v. Studienmedikation für Patienten ohne Therapieversagen. Die Unterschiede in der Rate an Therapieversagern zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (27,6 % bzw. 20,0 % in der iNO- + i. v. Sildenafil-Gruppe bzw. iNO- + Placebo-Gruppe). Für



Patienten ohne Therapieversagen war die mittlere Zeit unter iNO-Behandlung nach Initiierung der i. v. Studienmedikation mit etwa 4,1 Tagen in beiden Behandlungsgruppen die gleiche.

Therapiebedingte bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 22 (75,9 %) bzw. 7 (24,1 %) Teilnehmern in der iNO- + i. v. Sildenafil-Behandlungsgruppe und bei 19 (63,3 %) bzw. 2 (6,7 %) Teilnehmern in der iNO- + Placebo-Gruppe beobachtet. Die häufigsten therapiebedingten unerwünschten Ereignisse waren Hypotonie (8 [27,6 %] Teilnehmer), Hypokaliämie (7 [24,1 %] Teilnehmer), Anämie und Entzugssymptome (jeweils 4 [13,8 %] Teilnehmer) und Bradykardie (3 [10,3 %] Teilnehmer) in der iNO- + i. v. Sildenafil-Behandlungsgruppe und Pneumothorax (4 [13,3 %] Teilnehmer), Anämie, Ödeme, Hyperbilirubinämie, erhöhtes C-reaktives Protein und Hypotonie (jeweils 3 [10 %] Teilnehmer) in der iNO- + Placebo-Behandlungsgruppe (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Sildenafil wird rasch resorbiert. Die maximalen Plasmaspiegel werden innerhalb von 30 bis 120 Minuten (Median: 60 Minuten) nach oraler Gabe im nüchternen Zustand erreicht. Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt 41 % (Streuweite: 25 bis 63 %). Nach dreimal täglicher oraler Einnahme von Sildenafil nehmen AUC und C_{max} dosisproportional über den Dosisbereich von 20 bis 40 mg zu. Nach oralen Dosen von 80 mg dreimal täglich wurde ein höherer als dosisproportionaler Anstieg der Plasmaspiegel von Sildenafil beobachtet. Bei Patienten mit PAH war die orale Bioverfügbarkeit von Sildenafil nach einer Dosis von 80 mg dreimal täglich durchschnittlich 43 % (90 %-KI: 27 % bis 60 %) höher als mit den niedrigeren Dosen.

Bei Einnahme von Sildenafil zusammen mit einer Mahlzeit ist die Resorptionsrate reduziert, die t_{max} verzögert sich im Mittel um 60 Minuten, während die C_{max} im Mittel um 29 % verringert ist; allerdings war das Ausmaß der Resorption nicht signifikant beeinträchtigt (AUC verringerte sich um 11 %).

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) von Sildenafil beträgt 105 l, was auf eine Verteilung in die Gewebe hinweist. Nach oraler Gabe einer 20-mg-Dosis dreimal täglich beträgt die mittlere maximale Gesamtplasmakonzentration von Sildenafil ca. 113 ng/ml. Sildenafil und sein wichtigster im Blutkreislauf zirkulierender, N-demethylierter Metabolit sind zu etwa 96 % an Plasmaproteine gebunden. Die Proteinbindung ist unabhängig von der Gesamtkonzentration des Arzneimittels.

Biotransformation

Sildenafil wird überwiegend hepatisch durch die mikrosomalen Isoenzyme CYP3A4 (Hauptweg) und CYP2C9 (Nebenweg) metabolisiert. Der wichtigste zirkulierende Metabolit resultiert aus der N-Demethylierung von Sildenafil. Das Profil der Phosphodiesterase-Selektivität dieses Metaboliten ist ähnlich jenem von Sildenafil, und er zeigt eine *In-vitro*-Hemmwirkung für PDE5, die rund 50 % derjenigen der Stammsubstanz beträgt. Der N-Demethyl-Metabolit wird weiter verstoffwechselt, die terminale Halbwertszeit beträgt rund 4 Stunden. Bei Patienten mit PAH betragen die Plasmaspiegel des N-Demethyl-Metaboliten nach einer Gabe von 20 mg dreimal täglich etwa 72 % jener von Sildenafil (was einem Beitrag von 36 % zu den pharmakologischen Wirkungen von Sildenafil entspricht). Der weitere Effekt auf die Wirksamkeit ist nicht bekannt.

Elimination

Die gesamte Clearance von Sildenafil beträgt 41 l/h mit einer daraus resultierenden terminalen Halbwertszeit von 3 bis 5 Stunden. Nach oraler oder intravenöser Applikation wird Sildenafil nach Metabolisierung hauptsächlich über die Fäzes (rund 80 % der verabreichten oralen Dosis) und in geringerem Maße renal (rund 13 % der verabreichten oralen Dosis) ausgeschieden.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Ältere Patienten



Gesunde ältere Freiwillige (65 Jahre oder älter) zeigten eine herabgesetzte Sildenafil-Clearance, wobei die Plasmaspiegel von Sildenafil und des aktiven N-Demethyl-Metaboliten ungefähr 90 % höher lagen als bei jüngeren gesunden Freiwilligen (18 bis 45 Jahre). Aufgrund der altersabhängigen Unterschiede in der Plasmaproteinbindung lag der entsprechende Anstieg der Plasmaspiegel von freiem Sildenafil bei rund 40 %.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Probanden mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance = 30 bis 80 ml/min) war die Pharmakokinetik nach einer oralen Sildenafil-Einzeldosis von 50 mg unverändert. Bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) war die Clearance von Sildenafil herabgesetzt und resultierte in Erhöhungen von AUC und C_{max} um 100 % bzw. 88 % im Vergleich zu Probanden gleichen Alters ohne eingeschränkte Nierenfunktion. Zusätzlich waren die AUC und C_{max} des N-Demethyl-Metaboliten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion signifikant um 200 % bzw. 79 % erhöht.

Leberfunktionsstörungen

Bei Probanden mit leichter bis mäßiger Leberzirrhose (Child-Pugh-Klassen A und B) war die Clearance von Sildenafil herabgesetzt, was zu Erhöhungen von AUC (85 %) und C_{max} (47 %) führte, im Vergleich zu Probanden gleichen Alters ohne eingeschränkte Leberfunktion. Zusätzlich waren AUC und C_{max} für den N-Demethyl-Metaboliten bei Probanden mit Leberzirrhose im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion signifikant um 154 % bzw. 87 % erhöht. Die Pharmakokinetik von Sildenafil bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

Pharmakokinetik bei verschiedenen Patientengruppen

Bei Patienten mit PAH waren die durchschnittlichen Plasmaspiegel im Steady State über den untersuchten Dosisbereich von 20 bis 80 mg dreimal täglich um 20 bis 50 % höher als bei gesunden Freiwilligen. Es zeigte sich eine Verdoppelung der C_{min} im Vergleich zu gesunden Freiwilligen. Diese beiden Befunde lassen eine geringere Clearance und/oder eine höhere orale Bioverfügbarkeit von Sildenafil bei Patienten mit PAH im Vergleich zu gesunden Freiwilligen vermuten.

Kinder und Jugendliche

Die Analyse des pharmakokinetischen Profils von Sildenafil bei den in klinische Studien mit Kindern eingeschlossenen Patienten zeigte, dass das Körpergewicht eine gute Vorhersage der Arzneimittelexposition bei Kindern erlaubt. Bei einem Körpergewicht von 10 bis 70 kg beträgt die Plasmahalbwertszeit von Sildenafil 4,2 bis 4,4 Stunden und zeigt dabei keine Unterschiede, die man als klinisch relevant einstufen könnte. Bei Patienten mit einem Gewicht von 70, 20 und 10 kg betrug die C_{max} nach einer oralen Einzeldosis von 20 mg Sildenafil 49, 104 und 165 ng/ml. Bei Patienten mit einem Gewicht von 70, 20 und 10 kg betrug die C_{max} nach einer oralen Einzeldosis von 10 mg Sildenafil 24, 53 und 85 ng/ml. Die t_{max} betrug etwa 1 Stunde und war nahezu unabhängig vom Körpergewicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Jungtieren von Ratten, die prä- und postnatal mit 60 mg/kg Sildenafil behandelt worden waren, zeigten sich bei einer Exposition, die etwa dem 50-Fachen der erwarteten Exposition beim Menschen bei einer Dosis von 20 mg dreimal täglich entsprach, eine verminderte Wurfgröße, ein geringeres Gewicht der Jungtiere an Tag 1 und ein vermindertes Überleben bis zum Tag 4. Effekte in präklinischen Studien wurden bei Expositionen beobachtet, die so weit über der maximalen Dosis beim Menschen lagen, dass sie als für den klinischen Einsatz nicht relevant erachtet wurden.



Im Tiermodell wurden bei klinisch relevanten Konzentrationen keine Schädigungen mit möglicher Relevanz auf die klinische Anwendung beobachtet, die nicht ebenfalls in klinischen Studien aufgetreten sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

mikrokristalline Cellulose
Calciumhydrogenphosphat
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Sepifilm 752 weiß (enthält Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Titandioxid (E 171), Macrogolstearat 2000 (Typ I)).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparent PVC 250 µm PVdC 120 g/m² + Aluminium 20 µm Blisterpackung, Faltschachtel.

Packung mit 30, 90 oder 300 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva Pharma GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main

Mitvertrieb
Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main



8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

96066.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Oktober 2016

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

