

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sildenafil/Sandoz 50 mg δισκία
Sildenafil/Sandoz 100 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Sildenafil/Sandoz 50 mg δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg σιλντεναφίλης (ως κιτρική).

Sildenafil/Sandoz 100 mg δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg σιλντεναφίλης (ως κιτρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Το Sildenafil/Sandoz 50 mg είναι γαλάζιο, στρογγυλό, ελαφρώς στικτό δισκίο, με σταυρωτή διαχωριστική εγκοπή στη μία όψη του και χαραγμένο το «50» στην άλλη όψη του.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε τέσσερις ίσες δόσεις.

Η δοσολογία καλύπτει μόνο τη λήψη ολόκληρου του δισκίου ή την ταυτόχρονη λήψη δύο τετάρτων του.

Το Sildenafil/Sandoz 100 mg είναι γαλάζιο, στρογγυλό, ελαφρώς στικτό δισκίο, με σταυρωτή διαχωριστική εγκοπή και στις δύο όψεις του και χαραγμένο το «100» στη μία όψη του.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε τέσσερις ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η σιλντεναφίλη ενδείκνυται για ενήλικες άνδρες με δυσλειτουργία στύσης, η οποία είναι η ανικανότητα να επιτύχει και να διατηρήσει ο ασθενής επαρκή στύση, ώστε να έχει ικανοποιητική σεξουαλική δραστηριότητα.

Για να φέρει αποτέλεσμα η σιλντεναφίλη, πρέπει να υπάρχει σεξουαλική διέγερση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Χρήση στους ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι 50 mg και λαμβάνεται κατά περίπτωση περίπου μία ώρα πριν από τη σεξουαλική δραστηριότητα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 100 mg ή να ελαττωθεί σε 25 mg, ανάλογα με την αποτελεσματικότητα και την ανοχή προς το φάρμακο. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 100 mg. Η μέγιστη συνιστώμενη συχνότητα λήψης του φαρμάκου είναι μία φορά την ημέρα. Όταν η σιλντεναφίλη λαμβάνεται μαζί με τροφή, η έναρξη της δράσης του μπορεί να καθυστερήσει σε σχέση με την κατάσταση νηστείας (βλ. παρ. 5.2).

Ειδικοί Πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η συνιστώμενη δοσολογία που περιγράφεται στο «Χρήση στους ενήλικες» ισχύει και για ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης = 30-80 mL/min).

Δεδομένου ότι σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια η κάθαρση της σιλντεναφίλης είναι μειωμένη (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min) θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης δόσης 25 mg. Με βάση την αποτελεσματικότητα και την ανοχή έναντι του φαρμάκου, η δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά στα 50 mg, έως και τα 100 mg, όπου απαιτείται.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεδομένου ότι σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (π.χ. κίρρωση) η κάθαρση της σιλντεναφίλης είναι μειωμένη θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης δόσης 25 mg. Με βάση την αποτελεσματικότητα και την ανοχή έναντι του φαρμάκου, η δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά στα 50 mg, έως και τα 100 mg, όπου απαιτείται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η σιλντεναφίλη δε συνιστάται σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 χρόνων.

Χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Με εξαίρεση τη ριτοναβίρη για την οποία δεν ενδείκνυται η συγχορήγηση με σιλντεναφίλη (βλ. παρ. 4.4), πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση χορήγησης αρχικής δόσης ίσης με 25 mg σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς του CYP3A4 (βλ. παρ. 4.5).

Προκειμένου να μειωθεί το ενδεχόμενο εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με α -αποκλειστές, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σταθεροί σε θεραπεία με α -αποκλειστές, πριν από την έναρξη θεραπείας με σιλντεναφίλη. Επιπλέον, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης χορήγησης της σιλντεναφίλης στη δόση των 25 mg (βλ. παρ. 4.4 και 4.5).

Τρόπος Χορήγησης

Από του στόματος χρήση

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σύμφωνα με τη γνωστή επίδρασή του επί της μεταβολικής οδού μονοξειδίου του αζώτου/κυκλικής μονοφωσφορικής γουανωσίνης (cGMP) (βλ. παρ. 5.1), η σιλντεναφίλη έχει αποδειχτεί ότι ενισχύει το υποτασικό αποτέλεσμα των νιτρικών και επομένως αντενδείκνυται η συγχορήγηση του με δότες μονοξειδίου του αζώτου (όπως το νιτρώδες αμύλιο) ή νιτρικά σε οποιαδήποτε μορφή.

Τα φάρμακα για τη θεραπεία της δυσλειτουργίας στύσης, συμπεριλαμβανομένης της σιλντεναφίλης, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται από άνδρες στους οποίους δεν συνιστάται η σεξουαλική δραστηριότητα (π.χ. ασθενείς με σοβαρές καρδιοαγγειακές διαταραχές, όπως ασταθή στηθάγχη ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια).

Η συγχορήγηση των αναστολέων PDE5, συμπεριλαμβανομένης της σιλντεναφίλης, με διεγέρτες γουανυλικής κυκλάσης, όπως η ριοσιγουάτη, αντενδείκνυται διότι ενδέχεται να οδηγήσει σε υπόταση με κλινική συμπτωματολογία (βλ. παρ. 4.4.).

Η σιλντεναφίλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με απώλεια της όρασης στον ένα οφθαλμό λόγω μη αρτηριτιδικής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας (NAION), ανεξάρτητα από το αν το συμβάν αυτό έχει συσχετισθεί ή όχι με προηγούμενη χορήγηση ενός αναστολέα της PDE5 (βλ. παρ. 4.4).

Η ασφάλεια της σιλντεναφίλης δεν έχει μελετηθεί στις ακόλουθες υποκατηγορίες ασθενών και επομένως αντενδείκνυται η χρήση του στους ασθενείς αυτούς: σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, υπόταση

(αρτηριακή πίεση < 90/50 mmHg), πρόσφατο ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου και γνωστές κληρονομικές, εκφυλιστικές αμφιβληστροειδοπάθειες όπως η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (μειοψηφία των ασθενών αυτών παρουσιάζουν γενετικές ανωμαλίες στις αμφιβληστροειδικές φωσφοδιεστεράσες).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πρέπει να προηγείται λήψη ιατρικού ιστορικού και φυσική εξέταση του ασθενή, ούτως ώστε να διαγνωστεί η δυσλειτουργία στύσης και να καθοριστούν τα πιθανά υποκείμενα αίτια, πριν εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής.

Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου

Ο γιατρός πρέπει να κάνει εκτίμηση της καρδιαγγειακής κατάστασης του ασθενούς πριν την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας για τη δυσλειτουργία στύσης, εφόσον υπάρχει κάποια πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων σε συσχετισμό με την σεξουαλική δραστηριότητα. Η σιλντεναφίλη παρουσιάζει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες που προκαλούν ήπια και παροδική μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παρ. 5.1).

Πριν από τη συνταγογράφηση της σιλντεναφίλης, ο γιατρός πρέπει να εξετάζει με προσοχή εάν ασθενείς με ορισμένες υποκείμενες νόσους θα μπορούσαν να επηρεασθούν δυσμενώς από παρόμοια αγγειοδιασταλτική επίδραση του φαρμάκου και ιδιαίτερα σε συσχετισμό με σεξουαλική δραστηριότητα. Στους ασθενείς με αυξημένη ευαισθησία στα αγγειοδιασταλτικά συμπεριλαμβάνονται και αυτοί με αποφρακτικές παθήσεις του χώρου εξόδου της αριστεράς κοιλίας (π.χ. στένωση της αορτής ή υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια) ή εκείνοι με το σπάνιο σύνδρομο ατροφίας πολλαπλών οργάνων συστημάτων, που παρουσιάζουν σοβαρή αδυναμία αυτόνομου ελέγχου της αρτηριακής πίεσης.

Η σιλντεναφίλη ενισχύει το υποτασικό αποτέλεσμα των νιτρικών (βλ. παρ. 4.3).

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά αναφέρθηκαν σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάντα, συσχετιζόμενα με ταυτόχρονη χρήση του Sildenafil/Sandoz, συμπεριλαμβανομένων εμφράγματος του μυοκαρδίου, ασταθούς στηθάγχης, αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, κοιλιακής αρρυθμίας, αγγειακής εγκεφαλικής αιμορραγίας, παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, υπέρτασης και υπότασης. Οι περισσότεροι, αλλά όχι όλοι, από τους ασθενείς αυτούς είχαν προϋπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Πολλά από τα συμβάντα αναφέρθηκε ότι συνέβησαν κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής ή αμέσως μετά από αυτή και μερικά αναφέρθηκε ότι συνέβησαν μετά τη χρήση του Sildenafil/Sandoz, χωρίς σεξουαλική δραστηριότητα. Δεν είναι δυνατόν να προσδιορισθεί εάν τα συμβάντα αυτά συσχετίζονται άμεσα με τους παράγοντες αυτούς ή με άλλους παράγοντες.

Πριαπισμός

Τα φάρμακα για την θεραπεία της δυσλειτουργίας στύσης, συμπεριλαμβανομένης της σιλντεναφίλης, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με ανατομικές δυσμορφίες του πέους (όπως γωνίωση, ίνωση των σηραγγωδών σωμάτων ή νόσο του Peyronie) ή σε ασθενείς που η κατάστασή τους μπορεί να προδιαθέτει για πριαπισμό (όπως σε δρεπανοκυτταρική αναιμία, πολλαπλό μυέλωμα ή λευχαιμία).

Έχουν αναφερθεί παρατεταμένες στύσεις και πριαπισμός με τη χρήση σιλντεναφίλης κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Σε περίπτωση που μία στύση διαρκεί για διάστημα μεγαλύτερο των 4 ωρών, ο ασθενής θα πρέπει να αναζητήσει άμεση ιατρική βοήθεια. Εάν ο πριαπισμός δεν αντιμετωπιστεί άμεσα, ενδέχεται να προκληθεί βλάβη των ιστών του πέους και μόνιμη απώλεια της σεξουαλικής ικανότητας.

Ταυτόχρονη χρήση με άλλους αναστολείς PDE5 ή άλλες μεθόδους θεραπείας της δυσλειτουργίας στύσης

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σιλντεναφίλης, σε συνδυασμό με άλλους αναστολείς PDE5 ή άλλες θεραπείες για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) που περιέχουν

σιλντεναφίλη ή άλλες μεθόδους θεραπείας της δυσλειτουργίας της στύσης, δεν έχουν μελετηθεί. Κατά συνέπεια η εφαρμογή τέτοιων συνδυασμών δε συνιστάται.

Επιδράσεις στην όραση

Έχουν αναφερθεί αυθόρμητα περιπτώσεις διαταραχών της όρασης σχετιζόμενες με τη χορήγηση της σιλντεναφίλης και των άλλων αναστολέων της PDE5 (βλέπε παρ. 4.8). Περιπτώσεις μη αρτηριτιδικής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας, μια σπάνια πάθηση, έχουν αναφερθεί αυθόρμητα και σε μια μελέτη παρατήρησης σχετιζόμενες με τη χορήγηση της σιλντεναφίλης και των άλλων αναστολέων της PDE5 (βλ. παρ. 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι σε περίπτωση αιφνίδιας διαταραχής της όρασης, θα πρέπει να σταματήσουν τη λήψη της σιλντεναφίλης και να συμβουλευτούν άμεσα γιατρό (βλ. παρ. 4.3).

Ταυτόχρονη χρήση με ριτοναβίρη

Δε συνιστάται η συγχορήγηση σιλντεναφίλης με ριτοναβίρη (βλ. παρ. 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση με α-αποκλειστές

Συνιστάται προσοχή, όταν η σιλντεναφίλη χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν α-αποκλειστή, αφού η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματική υπόταση σε ορισμένα ευπαθή άτομα (βλ. παρ. 4.5). Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί μέσα σε διάστημα 4 ωρών μετά από τη χορήγηση της σιλντεναφίλης. Προκειμένου να μειωθεί το ενδεχόμενο εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης, οι ασθενείς πρέπει να είναι αιμοδυναμικά σταθεροποιημένοι στη θεραπεία με α-αποκλειστές πριν από την έναρξη θεραπείας με σιλντεναφίλη. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης χορήγησης της σιλντεναφίλης στη δόση των 25 mg (βλ. παρ. 4.2). Επιπλέον, οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς τι να κάνουν σε περίπτωση που εμφανιστούν συμπτώματα ορθοστατικής υπότασης.

Επίδραση στην αιμορραγία

Μελέτες με ανθρώπινα αιμοπετάλια υποδεικνύουν ότι η σιλντεναφίλη ενισχύει την αντισυγκολλητική επίδραση του νιτροπρωσσικού νατρίου *in vitro*. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την ασφάλεια στη χρήση, όσον αφορά στη χορήγηση της σιλντεναφίλης σε ασθενείς με προβλήματα αιμορραγίας ή με ενεργό πεπτικό έλκος. Επομένως, η σιλντεναφίλη πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των αναμενόμενων ωφελειών σε σχέση προς τους πιθανούς κινδύνους.

Γυναίκες

Δεν ενδείκνυται η χρήση της σιλντεναφίλης από γυναίκες.

Το Sildenafil/Sandoz περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη σιλντεναφίλη

Μελέτες in vitro

Η σιλντεναφίλη μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο μέσω των ισομορφών 3A4 (κύρια οδός) και 2C9 (δευτερεύουσα οδός) του κυτοχρώματος P450 (CYP). Επομένως, οι αναστολείς αυτών των ισοενζύμων μπορεί να μειώσουν την κάθαρση της σιλντεναφίλης και οι επαγωγείς αυτών των ισοενζύμων μπορεί να αυξήσουν την κάθαρση της σιλντεναφίλης.

Μελέτες in vivo

Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση των δεδομένων κλινικής δοκιμής έδειξε μία ελάττωση της κάθαρσης της σιλντεναφίλης, όταν συγχορηγήθηκε με αναστολείς του CYP3A4 (όπως κετοконаζόλη, ερυθρομυκίνη, σιμετιδίνη). Αν και δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτούς τους ασθενείς, όταν η σιλντεναφίλη χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολείς του CYP3A4, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρησιμοποίησης αρχικής δόσης των 25 mg.

Η συγχορήγηση του αναστολέα της πρωτεάσης του HIV, της ριτοναβίρης, που αποτελεί έναν ισχυρό αναστολέα του κυτοχρώματος P450, σε σταθεροποιημένη κατάσταση (500 mg δύο φορές ημερησίως), με σιλντεναφίλη (εφάπαξ δόση 100 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια ποσοστιαία αύξηση της C_{max} της σιλντεναφίλης ίση με 300% (4 φορές μεγαλύτερη) και της AUC της σιλντεναφίλης στο πλάσμα ίση με 1.000% (11 φορές μεγαλύτερη). Μέσα σε 24 ώρες, τα επίπεδα της σιλντεναφίλης στο πλάσμα παρέμειναν ίσα με 200 ng/mL περίπου, σε σύγκριση με την τιμή των 5 ng/mL περίπου για την περίπτωση που η σιλντεναφίλη χορηγείται μόνο του. Αυτό συμφωνεί με τις ισχυρές επιδράσεις της ριτοναβίρης σε ένα μεγάλο αριθμό υποστρωμάτων του κυτοχρώματος P450. Η σιλντεναφίλη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της ριτοναβίρης. Με βάση αυτά τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα η συγχορήγηση σιλντεναφίλης με ριτοναβίρη δε συνιστάται (βλ. παρ. 4.4) και σε κάθε περίπτωση η μέγιστη δόση της σιλντεναφίλης δεν πρέπει να υπερβαίνει σε οποιεσδήποτε συνθήκες τα 25 mg μέσα σε 48 ώρες.

Η συγχορήγηση του αναστολέα της πρωτεάσης του HIV, της σάκουιναβίρης, ενός αναστολέα του CYP3A4, σε σταθεροποιημένη κατάσταση (1.200 mg τρεις φορές ημερησίως), με σιλντεναφίλη (εφάπαξ δόση 100 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια ποσοστιαία αύξηση της C_{max} της σιλντεναφίλης ίση με 140% και της AUC της σιλντεναφίλης ίση με 210%. Η σιλντεναφίλη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της σάκουιναβίρης (βλ. παρ. 4.2). Ισχυρότεροι αναστολείς του CYP3A4, όπως η κετοконаζόλη και η ιτρακοναζόλη αναμένεται να έχουν μεγαλύτερες επιδράσεις.

Όταν μια εφάπαξ δόση 100 mg σιλντεναφίλης χορηγήθηκε με ερυθρομυκίνη, έναν μέτριας ισχύος αναστολέα του CYP3A4, σε σταθεροποιημένη κατάσταση (500 mg δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες), υπήρξε μια ποσοστιαία αύξηση της συστηματικής έκθεσης (AUC) στη σιλντεναφίλη ίση με 182%. Σε φυσιολογικούς υγιείς άρρενες εθελοντές δεν υπήρχε ένδειξη για οποιαδήποτε επίδραση της αζιθρομυκίνης (σε δόση 500 mg ημερησίως για 3 ημέρες) στην AUC, στη C_{max} , στον t_{max} , στη σταθερά του ρυθμού αποβολής ή στον επακόλουθο χρόνο ημιζωής της σιλντεναφίλης ή του κύριου κυκλοφορούντος μεταβολίτη του. Η σιμετιδίνη (800 mg), ένας αναστολέας του κυτοχρώματος P450 και μη ειδικός αναστολέας του CYP3A4, προκάλεσε 56% αύξηση των συγκεντρώσεων της σιλντεναφίλης στο πλάσμα, όταν συγχορηγήθηκε με σιλντεναφίλη (50 mg) σε υγιείς εθελοντές.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ είναι ασθενής αναστολέας της μεταβολικής δράσης του CYP3A4 στο τοίχωμα του εντέρου και μπορεί να προκαλέσει ήπιες αυξήσεις των επιπέδων της σιλντεναφίλης στο πλάσμα.

Χορήγηση απλών δόσεων αντιόξινων (υδροξείδιο του μαγνησίου/υδροξείδιο του αργιλίου) δεν επηρέασαν την βιοδιαθεσιμότητα της σιλντεναφίλης.

Αν και δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα, η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση δεν έδειξε κάποια επίδραση στη φαρμακοκινητική της σιλντεναφίλης, όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με αναστολείς του CYP2C9 (όπως τολβουταμίδη, βαρφαρίνη, φαινοϋίνη), με αναστολείς του CYP2D6 (όπως εκλεκτικούς αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά), με θειαζίδη και παρόμοιας δράσης διουρητικά, διουρητικά της αγκύλης και καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές ή επαγωγείς μεταβολισμού μέσω του CYP450 (όπως η ριφαμπικίνη και τα βαρβιτουρικά). Σε μία μελέτη σε υγιείς άρρενες εθελοντές, η συγχορήγηση του ανταγωνιστή της ενδοθελίνης, της βοσεντάνης [ενός επαγωγέα του CYP3A4 (μέτριας ισχύος)], του CYP2C9 και πιθανόν του CYP2C19) σε σταθεροποιημένη κατάσταση (125 mg δύο φορές ημερησίως) με σιλντεναφίλη σε σταθεροποιημένη κατάσταση (80 mg τρεις φορές ημερησίως) είχε ως αποτέλεσμα μείωση της AUC και της C_{max} της σιλντεναφίλης, κατά 62,6% και 55,4%, αντιστοίχως. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4, όπως η ριφαμπικίνη, αναμένεται να προκαλέσει μεγαλύτερες μειώσεις στις συγκεντρώσεις του πλάσματος της σιλντεναφίλης.

Η νικορανδίνη είναι ένας υβριδικός συνδυασμός ενεργοποιητή των διαύλων καλίου και νιτρικού άλατος. Εξαιτίας της νιτρικής ομάδας που περιέχει έχει πιθανότητα να οδηγήσει σε σοβαρή αλληλεπίδραση με τη σιλντεναφίλη.

Επιδράσεις της σιλντεναφίλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Μελέτες in vitro

Η σιλντεναφίλη αποτελεί έναν ασθενή αναστολέα των ισομορφών 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$) του κυτοχρώματος P450. Δεδομένου ότι οι μέγιστες συγκεντρώσεις της σιλντεναφίλης στο πλάσμα, μετά από λήψη των συνιστώμενων δόσεων, είναι ίσες με 1 μM περίπου, δεν είναι πιθανό η σιλντεναφίλη να μεταβάλει την κάθαρση των υποστρωμάτων αυτών των ισοενζύμων.

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αφορούν στην αλληλεπίδραση μεταξύ σιλντεναφίλης και μη ειδικών αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης, όπως η θεοφυλλίνη ή η διπυριδαμόλη.

Μελέτες in vivo

Σύμφωνα με τη γνωστή επίδρασή του στην οδό μονοξειδίου του αζώτου/cGMP (βλ. παρ. 5.1), η σιλντεναφίλη έχει αποδειχτεί ότι ενισχύει το υποτασικό αποτέλεσμα των νιτρικών και επομένως αντενδείκνυται η συγχορήγησή του με δότες μονοξειδίου του αζώτου ή νιτρικά σε οποιαδήποτε μορφή (βλ. παρ. 4.3).

Ριοσιγουάτη: Προκλινικές μελέτες έδειξαν πρόσθετη συστηματική μείωση της αρτηριακής πίεσης όταν οι αναστολείς PDE5 συνδυάστηκαν με ριοσιγουάτη. Σε κλινικές μελέτες, η ριοσιγουάτη έχει δείξει ότι ενισχύει τις υποτασικές επιδράσεις των αναστολέων της PDE5. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη θετικού κλινικού αποτελέσματος του συνδυασμού στον πληθυσμό που μελετήθηκε. Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση ριοσιγουάτης με αναστολείς PDE5, συμπεριλαμβανομένης της σιλντεναφίλης (βλ. παρ. 4.3).

Ταυτόχρονη χορήγηση σιλντεναφίλης σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με α-αποκλειστές, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση συμπτωματικής υπότασης σε ορισμένα ευπαθή άτομα. Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί μέσα σε διάστημα 4 ωρών μετά από τη χορήγηση της σιλντεναφίλης (βλ. παρ. 4.2 και 4.4). Σε τρεις συγκεκριμένες μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων, ο α-αποκλειστής δοξαζοσίνη (4 mg και 8 mg) και η σιλντεναφίλη (25 mg, 50 mg, ή 100 mg) χορηγήθηκαν ταυτόχρονα σε ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία προστάτη (BPH) σταθεροποιημένους σε θεραπεία με δοξαζοσίνη. Στον πληθυσμό αυτών των μελετών παρατηρήθηκαν κατά μέσο όρο επιπλέον μειώσεις στην πίεση του αίματος σε ύπτια θέση κατά 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg και 8/4 mm Hg και κατά μέσο όρο επιπλέον μειώσεις στην πίεση του αίματος σε όρθια θέση κατά 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg και 4/5 mm Hg, αντιστοίχως. Όταν η σιλντεναφίλη και η δοξαζοσίνη χορηγήθηκαν ταυτόχρονα σε ασθενείς σταθεροποιημένους σε θεραπεία με δοξαζοσίνη, υπήρξαν σπάνιες αναφορές ασθενών στους οποίους εμφανίστηκε συμπτωματική ορθοστατική υπόταση. Οι αναφορές συμπεριελάμβαναν ζάλη και καρηβαρία, αλλά όχι συγκοπή.

Δεν βρέθηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις όταν η σιλντεναφίλη (50 mg) συγχορηγήθηκε με τολβουταμίδη (250 mg) ή βαρφαρίνη (40 mg), οι οποίες μεταβολίζονται από το CYP2C9.

Η σιλντεναφίλη (50 mg) δεν επιδείνωσε την αύξηση στο χρόνο ροής του αίματος που προκλήθηκε από το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (150 mg).

Η σιλντεναφίλη (50 mg) δεν ενίσχυσε την υποτασική δράση του οινόπνεύματος σε υγιείς εθελοντές με μέση μέγιστη τιμή οινόπνεύματος στο αίμα ίση με 80 mg/dl.

Η συγκεντρωτική ανάλυση των ακόλουθων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων: διουρητικά, β-αποκλειστές, αναστολείς του MEA, ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα (αγγειοδιασταλτικά και αντιυπερτασικά με κεντρική δράση), αναστολείς των αδρενεργικών νευρώνων, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και α-αδρενεργικοί αποκλειστές, δεν έδειξε διαφορές στο προφίλ των παρενεργειών σε ασθενείς που έπαιρναν σιλντεναφίλη σε σύγκριση με αυτούς που βρίσκονταν υπό θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Σε συγκεκριμένη μελέτη αλληλεπίδρασης, στην οποία συγχορηγήθηκε σιλντεναφίλη (100 mg) μαζί με αμλοδιπίνη σε

υπερτασικούς ασθενείς, παρουσιάστηκε μια επιπρόσθετη μείωση της συστολικής πίεσης σε ύπτια θέση κατά 8 mmHg. Η αντίστοιχη επιπρόσθετη μείωση της διαστολικής πίεσης σε ύπτια θέση ήταν 7 mmHg. Αυτές οι επιπρόσθετες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης ήταν παρόμοιου βαθμού με αυτές που παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε η σιλντεναφίλη ως μονοθεραπεία σε υγιείς εθελοντές (βλ. παρ. 5.1).

Η σιλντεναφίλη (100 mg) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική σε σταθεροποιημένη κατάσταση των αναστολέων της πρωτεάσης του HIV, της σακουιναβίρης και της ριτοναβίρης, οι οποίοι αποτελούν υποστρώματα του CYP3A4.

Σε υγιείς άρρενες εθελοντές, η σιλντεναφίλη σε σταθεροποιημένη κατάσταση (80 mg τρεις φορές ημερησίως) είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση κατά 49,8% στην AUC της βοσεντάνης και μία αύξηση κατά 42% στη C_{max} της βοσεντάνης (125 mg δύο φορές ημερησίως).

Προσθήκη μιας μεμονωμένης δόσης σιλντεναφίλης σε σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη σε ασθενείς σε σταθεροποιημένη κατάσταση με υπέρταση συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με την χορήγηση μόνο σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης. Επομένως, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη θεραπείας με σιλντεναφίλη σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη.

4.6 Γονιμότητα, κήση και γαλουχία

Η σιλντεναφίλη δεν ενδείκνυται για χρήση στις γυναίκες.

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους ή σε γυναίκες που θηλάζουν.

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και κουνέλια, μετά από χορήγηση σιλντεναφίλης από το στόμα, δεν παρουσιάστηκαν σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες.

Δε διαπιστώθηκαν επιδράσεις στην κινητικότητα ή τη μορφολογία του σπέρματος μετά από εφάπαξ χορήγηση από του στόματος 100 mg σιλντεναφίλης σε υγιείς εθελοντές (βλ. παρ. 5.1).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η σιλντεναφίλη ενδέχεται να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Καθώς έχουν αναφερθεί ζάλη και διαταραχές της όρασης σε κλινικές δοκιμές με σιλντεναφίλη, οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν την αντίδρασή τους στη σιλντεναφίλη, πριν οδηγήσουν ή χειριστούν μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη των χαρακτηριστικών ασφαλείας

Το προφίλ ασφαλείας της σιλντεναφίλης βασίζεται σε 9.570 ασθενείς, σε 74 διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές μελέτες. Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς υπό θεραπεία με σιλντεναφίλη, ήταν κεφαλαλγία, έξαψη, δυσπεψία, ρινική συμφόρηση, ζάλη, ναυτία, εξάψεις, οπτική διαταραχή, κυανοψία και όραση θαμπή.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά έχουν συγκεντρωθεί, καλύπτοντας μία περίοδο > 10 χρόνια, κατ' εκτίμηση. Επειδή δεν αναφέρονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Κάτοχο Αδείας Κυκλοφορίας και δε συμπεριλαμβάνονται όλες στη βάση δεδομένων ασφαλείας, οι συχνότητες αυτών των συμβαμάτων δεν μπορούν να καθοριστούν με αξιοπιστία.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα (πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), όλες οι κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, με επίπτωση μεγαλύτερη από αυτή του εικονικού φαρμάκου.

Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με φθίνουσα σειρά σημαντικότητας.

Πίνακας 1: Κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με επίπτωση μεγαλύτερη απ' ότι το εικονικό φάρμακο σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, καθώς και κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Συχνές ($\geq 1/100$ και $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ και $< 1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ και $< 1/1.000$)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Ρινίτιδα	
Διαταραχές του Ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του Νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη	Υπνηλία, Υπαισθησία	Αγγειακό Εγκεφαλικό επεισόδιο, Παροδικό Ισχαιμικό επεισόδιο, Επιληπτική κρίση*, Υποτροπή επιληπτικής κρίσης*, Συγκοπή
Οφθαλμικές διαταραχές		Οπτικές χρωματικές παραμορφώσεις**, Οπτική διαταραχή, Όραση θαμπή	Διαταραχές δακρύρροιας***, Πόνος του οφθαλμού, Φωτοφοβία, Φωτοψία, Υπεραιμία του οφθαλμού, Λάμπον βλέμμα, Επιπεφυκίτιδα	Μη αρτηριτιδική πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (NAION)*, Απόφραξη των αμφιβληστροειδικών αγγείων*, Αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, Αρτηριοσκληρυντική αμφιβληστροπάθεια, Διαταραχή του αμφιβληστροειδούς, Γλαύκωμα, Έλλειμμα στα οπτικά πεδία, Διπλωπία, Οπτική οξύτητα μειωμένη, Μυωπία, Ασθενωπία, Εξιδρώματα του Υαλοειδούς σώματος, Διαταραχή της ίριδας, Μυδρίαση, Όραση δίκην φωτοστεφάνου, Οίδημα του οφθαλμού, Διόγκωση του οφθαλμού, Οφθαλμική διαταραχή, Υπεραιμία του επιπεφυκότα, Ερεθισμός του

				οφθαλμού, Μη Φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό, Οίδημα βλεφάρου, Δυσχρωματισμός του σκληρού
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Ίλιγγος, Εμβοές	Κώφωση
Καρδιακές διαταραχές			Ταχυκαρδία, Αίσθημα παλμών	Αιφνίδιος Καρδιακός θάνατος*, Έμφραγμα του μυοκαρδίου, Κοιλιακή αρρυθμία*, Κολπική μαρμαρυγή, Ασταθής στηθάγχη
Αγγειακές διαταραχές		Παροδικό ερύθημα, Εξάψεις	Υπέρταση, Υπόταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Ρινική συμφόρηση	Επίσταξη, Συμφόρηση των παραρρινίων κόλπων	Συσφιγκτικό αίσθημα στο λαιμό, Ρινικό οίδημα, Ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Ναυτία, Δυσπεψία	Νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, Έμετος, Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Ξηροστομία	Υπαισθησία στόματος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Εξάνθημα	Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS)*, Τοξική Επιδερμική νεκρόλυση (TEN)*
Διαταραχές του Μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυαλγία, Άλγος στα άκρα	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Αιματουρία	
Διαταραχές του Αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				Αιμορραγία πέους, Πριαπισμός*, Αιματοσπερμία, Στύση αυξημένη
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			Θωρακικό άλγος, Κόπωση, Αίσθηση θερμού	Ευερεθιστότητα
Παρακλινικές εξετάσεις			Καρδιακός ρυθμός αυξημένος	

*Έχει αναφερθεί μόνο κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

**Οπτικές χρωματικές παραμορφώσεις: Πρασινοψία, Χρωματοψία, Κυανοψία, Ερυθροψία και Ξανθοψία

*** Διαταραχές δακρύρροιας: Ξηροφθαλμία, Δακρυϊκή διαταραχή και Δακρύρροια αυξημένη

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας

του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: +30 213 2040380/337, Φαξ: +30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Σε μελέτες εφάπαξ δόσεων έως 800 mg, με εθελοντές, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με χορήγηση χαμηλότερων δόσεων, αλλά οι συχνότητες εμφάνισης και η σοβαρότητά τους ήταν αυξημένες. Δόσεις των 200 mg δεν αύξησαν την αποτελεσματικότητα αλλά αυξήθηκε η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών (κεφαλαλγία, έξαψη, ζάλη, δυσπεψία, ρινική συμφόρηση, διαταραχές της όρασης).

Σε περιπτώσεις λήψης υπερβολικής δόσης, πρέπει να εφαρμόζονται τα απαιτούμενα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα. Ο τεχνητός νεφρός δεν αναμένεται να επιταχύνει την απέκκριση του φαρμάκου, γιατί η σιλντεναφίλη δεσμεύεται σε υψηλό ποσοστό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και δεν αποβάλλεται με τα ούρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ουρολογικά φάρμακα. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της δυσλειτουργίας στύσης.

Κωδικός ATC: G04B E03

Μηχανισμός δράσης

Η σιλντεναφίλη αποτελεί μία από του στόματος θεραπεία για τη δυσλειτουργία στύσης. Σε φυσιολογικές συνθήκες, δηλαδή σε κατάσταση σεξουαλικής διέγερσης, αποκαθιστά την ανεπαρκή στύση αυξάνοντας τη ροή του αίματος στο πέος.

Ο φυσιολογικός μηχανισμός που είναι υπεύθυνος για τη στύση του πέους περιλαμβάνει την απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου (NO) στα σηραγγώδη σώματα κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής διέγερσης. Στη συνέχεια, το μονοξείδιο του αζώτου (NO) ενεργοποιεί το ένζυμο γουανυλική κυκλάση με αποτέλεσμα να αυξάνονται τα επίπεδα της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) και να προκαλείται χαλάρωση των λείων μυών στο σηραγγώδες σώμα επιτρέποντας την εισροή του αίματος.

Η σιλντεναφίλη αποτελεί έναν ισχυρό και εκλεκτικό αναστολέα της cGMP εξειδικευμένης φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5) στο σηραγγώδες σώμα, όπου η PDE5 είναι υπεύθυνη για την αποικοδόμηση της cGMP. Η δράση της σιλντεναφίλης επί της στύσης είναι περιφερική. Η σιλντεναφίλη δεν έχει άμεση χαλαρωτική επίδραση σε ιστό που απομονώθηκε από σηραγγώδες σώμα ανθρώπου, αλλά ενισχύει σε μεγάλο βαθμό τη χαλαρωτική επίδραση του NO σε αυτό τον ιστό. Όταν η οδός NO/cGMP ενεργοποιείται, όπως συμβαίνει με τη σεξουαλική διέγερση, η αναστολή της PDE5 από τη σιλντεναφίλη έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της cGMP στο σηραγγώδες σώμα. Επομένως, προκειμένου η σιλντεναφίλη να παράγει τα προσδοκώμενα φαρμακολογικά του αποτελέσματα, απαιτείται σεξουαλική διέγερση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η σιλντεναφίλη δρα εκλεκτικά ως προς την PDE5, η οποία εμπλέκεται στη διαδικασία της στύσης. Η επίδρασή της στην PDE5 είναι περισσότερο ισχυρή σε σχέση με άλλες γνωστές φωσφοδιεστεράσες. Παρουσιάζει 10 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα ως προς την PDE6, που συμμετέχει στη μεταβολική οδό της φωτομετατροπής στον αμφιβληστροειδή. Στις μέγιστες συνιστώμενες δόσεις εμφανίζεται 80 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα ως προς την PDE1 και μεγαλύτερη από 700 φορές ως προς τις PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 και 11. Ειδικότερα, η

σιλντεναφίλη παρουσιάζει μεγαλύτερη από 4.000 φορές εκλεκτικότητα ως προς την PDE5 σε σχέση με την PDE3, την cAMP - εξειδικευμένη ισομορφή της φωσφοδιεστεράσης, που συμμετέχει στον έλεγχο της καρδιακής συσπαστικότητας.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Δύο κλινικές μελέτες σχεδιάστηκαν ειδικά για να αξιολογήσουν το χρονικό διάστημα, μετά τη χορήγηση δόσης, κατά τη διάρκεια του οποίου η σιλντεναφίλη μπορούσε να προκαλέσει στύση σε ανταπόκριση σεξουαλικής διέγερσης. Σε μια μελέτη κατά την οποία χρησιμοποιήθηκε πληθυσμογραφία του πέους (RigiScan) σε ασθενείς σε κατάσταση νηστείας, ο διάμεσος χρόνος έναρξης για όσους απέκτησαν στύση με 60% σκληρότητα (ικανοποιητική για σεξουαλική επαφή) ήταν 25 λεπτά (διακύμανση 12-37 λεπτά) μετά τη χορήγηση της σιλντεναφίλης. Σε μία διαφορετική RigiScan μελέτη 4-5 ώρες μετά τη δόση, η σιλντεναφίλη ήταν ακόμη ικανή να προκαλεί στύση σε ανταπόκριση σεξουαλικής διέγερσης.

Η σιλντεναφίλη προκαλεί μικρές και παροδικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης, οι οποίες, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, δεν εμφανίζονται ως κλινικές εκδηλώσεις. Η μέση μέγιστη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση μετά από 100 mg δόση σιλντεναφίλης από το στόμα ήταν 8,4 mmHg. Η αντίστοιχη μεταβολή στη διαστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση ήταν 5,5 mmHg. Οι μειώσεις αυτές στην αρτηριακή πίεση είναι συμβατές με την αγγειοδιασταλτική επίδραση της σιλντεναφίλης πιθανά λόγω των αυξημένων cGMP επιπέδων στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Εφάπαξ δόσεις έως 100 mg σιλντεναφίλης, από το στόμα, σε υγιείς εθελοντές δεν είχαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στο ΗΚΓ.

Σε μία μελέτη των αιμοδυναμικών αποτελεσμάτων μίας εφάπαξ από του στόματος δόσης 100 mg σιλντεναφίλης σε 14 ασθενείς με σοβαρή νόσο των στεφανιαίων αγγείων (CAD) (>70% στένωση τουλάχιστον μίας στεφανιαίας αρτηρίας), η μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση σε κατάσταση ηρεμίας μειώθηκε κατά 7% και 6% αντίστοιχα, συγκριτικά με τις τιμές αναφοράς. Η μέση πνευμονική συστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 9%. Η σιλντεναφίλη δεν έδειξε καμία επίδραση στην καρδιακή παροχή, και δεν επηρέασε δυσμενώς την ροή του αίματος διαμέσου των στενωμένων στεφανιαίων αρτηριών.

Σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ελέγχου κοπώσεως αξιολογήθηκαν 144 ασθενείς με δυσλειτουργία στύσης και χρόνια σταθερή στηθάγχη, οι οποίοι λάμβαναν τακτικά αντιστηθαγχικά φαρμακευτικά προϊόντα (εκτός από νιτρώδη). Τα αποτελέσματα δεν κατέδειξαν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της σιλντεναφίλης και του εικονικού φαρμάκου στο χρόνο για τον περιορισμό της στηθάγχης.

Ήπιες και παροδικές διαφορές στην αντίληψη των χρωμάτων (μπλε/πράσινο) ανιχνεύθηκαν σε κάποιους ασθενείς χρησιμοποιώντας το Farnsworth-Munsell 100 hue test μία ώρα μετά από χορήγηση μίας δόσης 100 mg, ενώ καμία επίδραση δεν ήταν ανιχνεύσιμη δύο ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Ο πιθανολογούμενος μηχανισμός αυτής της διαταραχής στην αντίληψη των χρωμάτων σχετίζεται με αναστολή του PDE6, το οποίο εμπλέκεται στις αλυσιδωτές αντιδράσεις φωτομετατροπής στον αμφιβληστροειδή. Η σιλντεναφίλη δεν επηρεάζει την οπτική οξύτητα ή την ευαισθησία αντίθεσης. Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με μικρό πληθυσμό ασθενών με τεκμηριωμένη πρόωμη εκφύλιση της ωχράς κηλίδας που σχετίζεται με την ηλικία (n = 9), η σιλντεναφίλη (εφάπαξ δόση 100 mg) δεν εμφάνισε σημαντικές μεταβολές στις οφθαλμολογικές εξετάσεις που διενεργήθηκαν (οπτική οξύτητα, Amsler grid, διάκριση των χρωμάτων σε προσομοίωση των φαναριών κυκλοφορίας, περιμετρία Humphrey και φωτοστρές).

Δε διαπιστώθηκαν επιδράσεις στην κινητικότητα ή τη μορφολογία του σπέρματος μετά από χορήγηση, από το στόμα, απλών δόσεων 100 mg σιλντεναφίλης σε υγιείς εθελοντές (βλ. παρ. 4.6).

Πρόσθετες πληροφορίες από κλινικές δοκιμές

Σε κλινικές δοκιμές η σιλντεναφίλη χορηγήθηκε σε περισσότερους από 8.000 ασθενείς ηλικίας 19-87 ετών. Οι ακόλουθες ομάδες ασθενών αντιπροσωπεύτηκαν: ηλικιωμένοι (19,9%), ασθενείς με υπέρταση (30,9%), με σακχαρώδη διαβήτη (20,3%), με ισχαιμική καρδιακή νόσο (5,8%), με

υπερλιπιδαιμία (19,8%), με τραυματισμό του νωτιαίου μυελού (0,6%), με κατάθλιψη (5,2%), με διουρηθρική προστατεκτομή (3,7%), με ριζική προστατεκτομή (3,3%). Οι ακόλουθες ομάδες ασθενών αντιπροσωπεύτηκαν ανεπαρκώς ή αποκλείστηκαν τελείως από τις κλινικές δοκιμές: ασθενείς που χειρουργήθηκαν για παθήσεις της πυέλου, ασθενείς μετά από ακτινοθεραπεία, ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική διαταραχή και ασθενείς με ορισμένες καρδιαγγειακές καταστάσεις (βλ. παρ. 4.3).

Σε μελέτες με σταθερή δόση, τα ποσοστά των ασθενών που ανέφεραν ότι η θεραπεία βελτίωσε την στύση τους ήταν 62% (25 mg), 74% (50 mg) και 82% (100 mg) σε σύγκριση με το 25% για τους ασθενείς που έπαιρναν το εικονικό φάρμακο. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω της σιλντεναφίλης ήταν χαμηλό και παρόμοιο με το αντίστοιχο ποσοστό στους ασθενείς που έπαιρναν εικονικό φάρμακο. Στο σύνολο των κλινικών δοκιμών, τα ποσοστά των ασθενών που ανέφεραν βελτίωση από τη θεραπεία με τη σιλντεναφίλη ήταν σε: ψυχογενή δυσλειτουργία στύσης (84%), μεικτή δυσλειτουργία στύσης (77%), οργανική δυσλειτουργία στύσης (68%), ηλικιωμένους ασθενείς (67%), ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (59%), ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο (69%), ασθενείς με υπέρταση (68%), ασθενείς με διουρηθρική προστατεκτομή (61%), ασθενείς με ριζική προστατεκτομή (43%), ασθενείς με τραυματισμό του νωτιαίου μυελού (83%), ασθενείς με κατάθλιψη (75%). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σιλντεναφίλης διατηρήθηκε σταθερή κατά τη διάρκεια μακροχρόνιων μελετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη σιλντεναφίλη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού, για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η σιλντεναφίλη απορροφάται ταχέως. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 30 με 120 λεπτά (διάμεσος χρόνος 60 λεπτά) μετά από χορήγηση από το στόμα, σε κατάσταση νηστείας. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα, μετά από χορήγηση από το στόμα, είναι 41% (με διακύμανση από 25-63%). Μετά από χορήγηση σιλντεναφίλης από το στόμα, η AUC και η C_{max} αυξάνουν ανάλογα με τη δόση σε όλο το συνιστώμενο φάσμα δόσης (25-100 mg).

Όταν η σιλντεναφίλη λαμβάνεται μαζί με το γεύμα, ο βαθμός απορρόφησης είναι μειωμένος, με μέση καθυστέρηση του t_{max} ίση προς 60 λεπτά και μέση μείωση της C_{max} ίση προς 29%.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής (V_d) της σιλντεναφίλης σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 105 l, γεγονός που φανερώνει κατανομή του στους ιστούς. Μετά από εφάπαξ δόση 100 mg, από το στόμα, η μέση μέγιστη συνολική συγκέντρωση της σιλντεναφίλης στο πλάσμα είναι περίπου 440 ng/ml (CV 40%). Καθώς η σιλντεναφίλη (και ο κύριος μεταβολίτης της στην κυκλοφορία, ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης) δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό ίσο με 96%, αυτό έχει ως αποτέλεσμα η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της ελεύθερης σιλντεναφίλης να είναι 18 ng/ml (38 nM). Η δέσμευση από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ανεξάρτητη από τις συνολικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου.

Σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν σιλντεναφίλη (100 mg εφάπαξ δόση), ποσοστό μικρότερο από το 0,0002% (μέσος όρος 188 ng) της χορηγηθείσας δόσης βρέθηκε στο σπερματικό υγρό 90 λεπτά μετά τη δόση.

Βιομετασχηματισμός

Η σιλντεναφίλη απομακρύνεται κυρίως μέσω των ισοενζύμων των ηπατικών μικροσωμάτων CYP3A4 (κύρια οδός) και CYP2C9 (δευτερεύουσα οδός). Ο κύριος μεταβολίτης της σιλντεναφίλης στη κυκλοφορία προέρχεται από την N-απομεθυλίωσή της. Ο μεταβολίτης αυτός έχει εκλεκτικότητα ως προς τις φωσφοδιεστεράσες ανάλογη αυτής της σιλντεναφίλης και παρουσιάζει περίπου 50%

δραστικότητα, *in vitro*, ως προς την PDE5, σε σχέση με την αρχική ένωση. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτού του μεταβολίτη αποτελούν το 40% περίπου των συγκεντρώσεων που παρατηρήθηκαν για τη σιλντεναφίλη. Ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης μεταβολίζεται περαιτέρω, με τελικό χρόνο ημιζωής 4 ώρες περίπου.

Αποβολή

Η ολική κάθαρση της σιλντεναφίλης από το σώμα είναι ίση με 41 L/h με επακόλουθο τελικό χρόνο ημιζωής ίσο με 3-5 ώρες. Μετά από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση, η σιλντεναφίλη απεκκρίνεται με τη μορφή μεταβολιτών κυρίως στα κόπρανα (περίπου το 80% της δόσης που χορηγήθηκε από το στόμα) και σε μικρότερο βαθμό στα ούρα (περίπου το 13% της δόσης που χορηγήθηκε από το στόμα).

Φαρμακοκινητικά στοιχεία σε ειδικές ομάδες ασθενών

Ηλικιωμένοι

Υγιείς ηλικιωμένοι εθελοντές (65 ετών και άνω) εμφάνισαν μειωμένη κάθαρση της σιλντεναφίλης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κατά 90% περίπου υψηλότερων συγκεντρώσεων της σιλντεναφίλης και του ενεργού N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη της στο πλάσμα σε σύγκριση με εκείνες που εμφανίζονται σε νεότερους υγιείς εθελοντές (18-45 ετών). Λόγω διαφορών στο βαθμό δέσμευσης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, που οφείλονται στην ηλικία, η αντίστοιχη αύξηση στη συγκέντρωση της ελεύθερης σιλντεναφίλης στο πλάσμα ήταν περίπου 40%.

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε εθελοντές με ήπιου έως μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης = 30-80 mL/min), η φαρμακοκινητική της σιλντεναφίλης δε μεταβλήθηκε μετά από χορήγηση μιας εφάπαξ από το στόμα δόσης των 50 mg. Η μέση AUC και C_{max} του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη αυξήθηκε κατά 126% και κατά 73% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους εθελοντές της ίδιας ηλικίας χωρίς νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, λόγω της υψηλής διαφοροποίησης μεταξύ των ατόμων που μελετήθηκαν, οι διαφορές αυτές δεν είναι στατιστικά σημαντικές. Σε εθελοντές με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min), η κάθαρση της σιλντεναφίλης ήταν μειωμένη και είχε ως αποτέλεσμα μέση αύξηση των AUC και C_{max} ίση με 100% και 88% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους εθελοντές ίδιας ηλικίας χωρίς νεφρική ανεπάρκεια. Επιπλέον, οι τιμές AUC και C_{max} για τον N-απομεθυλιωμένο μεταβολίτη αυξήθηκαν σημαντικά έως 200% και 79% αντίστοιχα.

Ηπατική ανεπάρκεια

Σε εθελοντές με ήπιου έως μέτριου βαθμού κίρρωση του ήπατος (Child-Pugh A & B), η κάθαρση της σιλντεναφίλης ήταν μειωμένη και είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της AUC (84%) και της C_{max} (47%) σε σύγκριση με τους εθελοντές της ίδιας ηλικίας χωρίς ηπατική ανεπάρκεια. Η φαρμακοκινητική της σιλντεναφίλης σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας δεν έχει μελετηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Όξινο φωσφορικό ασβέστιο, άνυδρο
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κοποβιδόνη
Νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη
Στεατικό μαγνήσιο
Νατριούχος σακχαρίνη

Λάκα αλουμινίου ινδικοκαρμινίου (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές συνθήκες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (blisters) από Aclar/Αλουμίνιο ή κυψέλες (blisters) από PVC/PVDC/Αλουμίνιο

Μεγέθη συσκευασίας

1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 ή 28 δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sandoz GmbH,
Biochemiestrasse 10,
6250 Kundl,
Αυστρία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sildenafil/Sandoz 50 mg: 18551/22-02-2016

Sildenafil/Sandoz 100 mg: 18552/22-02-2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30-06-2010

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22-02-2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ