

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

TORNETIS 25 mg tablete  
TORNETIS 50 mg tablete  
TORNETIS 100 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

*TORNETIS 25 mg tablete*  
Ena tableta vsebuje 25 mg sildenafilila (v obliki citrata).

*TORNETIS 50 mg tablete*  
Ena tableta vsebuje 50 mg sildenafilila (v obliki citrata).

*TORNETIS 100 mg tablete*  
Ena tableta vsebuje 100 mg sildenafilila (v obliki citrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

*TORNETIS 25 mg tablete*  
TORNETIS 25 mg tableta je svetlo modre barve, okrogla, rahlo pikčasta, z razdelilno zarezo na eni strani in vtisom "25" na drugi strani.  
Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

*TORNETIS 50 mg tablete*  
TORNETIS 50 mg tableta je svetlo modre barve, okrogla, rahlo pikčasta, s križno razdelilno zarezo na eni strani in vtisom "50" na drugi strani.  
Tableta se lahko deli na štiri enake odmerke.  
Le zaužitje ene cele tablete ali sočasno zaužitje dveh četrtin tablete je skladno z navodili o odmerjanju.

*TORNETIS 100 mg tablete*  
TORNETIS 100 mg tableta je svetlo modre barve, okrogla, rahlo pikčasta, s križno razdelilno zarezo na obeh straneh in vtisom "100" na eni strani.  
Tableta se lahko deli na štiri enake odmerke.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Sildenafilil je indiciran za odrasle moške z erektilno disfunkcijo, t.j. nezmožnostjo doseči ali ohraniti erekcijo penisa, ki bi zadoščala za zadovoljivo spolno aktivnost.

Da bi bil sildenafilil učinkovit, je potrebna spolna stimulacija.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

## Odmerjanje

### *Uporaba pri odraslih*

Priporočeni odmerek je 50 mg, ki se ga vzame, kadar je potrebno, približno eno uro pred spolno dejavnostjo.

Ob upoštevanju učinkovitosti in tolerance se odmerek lahko poveča na 100 mg ali zmanjša na 25 mg. Največji priporočeni odmerek je 100 mg. Največja priporočena pogostnost odmerjanja je enkrat na dan. Če se sildenafil zaužije s hrano, lahko začne delovati pozneje, kot če je zaužito na prazen želodec (glejte poglavje 5.2).

## Posebne skupine bolnikov

### *Starejši*

Pri starejših bolnikih odmerka ni potrebno prilagajati (starost  $\geq$  65 let).

### *Ledvična okvara*

Priporočila za odmerjanje, opisana v razdelku "Uporaba pri odraslih", veljajo tudi za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina = 30 do 80 mL/min).

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina  $<$  30 mL/min) je očistek sildenafila zmanjšan, zato bi bilo treba razmisliti o uporabi 25 mg odmerka. Ob upoštevanju učinkovitosti in tolerance se odmerek lahko postopoma poveča na 50 mg do 100 mg po potrebi.

### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih z okvaro jeter (npr. ciroza) je očistek sildenafila zmanjšan, zato bi bilo treba razmisliti o uporabi 25 mg odmerka. Ob upoštevanju učinkovitosti in tolerance se odmerek lahko postopoma poveča na 50 mg do 100 mg po potrebi.

### *Pediatrična populacija*

Sildenafil ni indiciran pri osebah, mlajših od 18 let.

Uporaba pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zaviralce CYP3A4, bi bilo treba razmisliti o uporabi 25 mg začetnega odmerka (glejte poglavje 4.5), razen pri ritonavirju, katerega sočasna uporaba s sildenafilom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Da bi zmanjšali možnost za pojav ortostatske hipotenzije pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce adrenergičnih receptorjev alfa, morajo biti bolniki pred začetkom zdravljenja s sildenafilom stabilizirani na terapiji z zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa. Poleg tega je treba razmisliti o uvedbi sildenafila v odmerku 25 mg (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

## Način uporabe

za peroralno uporabo

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Skladno z njegovimi znanimi učinki na signalno pot dušikovega oksida/cikličnega gvanozinmonofosfata (cGMP) (glejte poglavje 5.1), so za sildenafil dokazali, da okrepi hipotenzivno delovanje nitratov, zato je njegova sočasna uporaba z donorji dušikovega oksida (npr. amilnitritom) ali nitrati v kakršnikoli obliki kontraindicirana.

Sočasno jemanje PDE5 inhibitorjev vključno s sildenafilom skupaj s stimulatorji gvanilat-ciklaze, kot na primer riociguat, je kontraindicirano ker lahko vodi v simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.5).

Zdravil za zdravljenje erektilne disfunkcije, vključno s sildenafilom, se ne sme uporabljati pri moških, za katere spolna dejavnost ni priporočljiva (npr. bolniki s hudimi kardiovaskularnimi motnjami, kot sta nestabilna angina pectoris ali hudo srčno popuščanje).

Sildenafil je kontraindiciran pri bolnikih, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi neareritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION), ne glede na to, ali je bil ta dogodek povezan s predhodnim jemanjem zaviralcev PDE5 ali ne (glejte poglavje 4.4).

Varnosti uporabe sildenafil niso raziskovali pri naslednjih podskupinah bolnikov, pri katerih je njegova uporaba zato kontraindicirana: huda okvara jeter, hipotenzija (krvni tlak < 90/50 mmHg), nedavna možganska kap ali miokardni infarkt v anamnezi in znana prirojena degenerativna obolenja mrežnice, npr. *retinitis pigmentosa* (manjši del teh bolnikov ima genetske motnje mrežničnih fosfodiesteraz).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred odločitvijo za farmakološko zdravljenje je treba z anamnezo in telesnim pregledom diagnosticirati erektilno disfunkcijo in ugotoviti morebitne osnovne vzroke zanjo.

##### Kardiovaskularni dejavniki tveganja

Pred začetkom kakršnegakoli zdravljenja erektilne disfunkcije morajo zdravniki preveriti kardiovaskularno stanje bolnika, saj je s spolno dejavnostjo povezana določena stopnja kardialnega tveganja. Sildenafil ima vazodilatacijske lastnosti, ki povzročijo blago in prehodno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1).

Preden zdravnik predpiše sildenafil, mora skrbno pretehtati, ali bi lahko takšni vazodilatacijski učinki imeli neželene vplive na bolnika, ki imajo določene bolezni, zlasti v kombinaciji s spolno dejavnostjo. Med bolnike z zvečano občutljivostjo za vazodilatatorje spadajo bolniki z obstrukcijo iztoka iz levega prekata (npr. z aortno stenozo, hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo) ali bolniki z redkim sindromom multiple systemske atrofije, ki se kaže kot huda okvara avtonomnega uravnavanja krvnega tlaka.

Sildenafil okrepi hipotenzivi učinek nitratov (glejte poglavje 4.3).

V obdobju po prihodu zdravila na tržišče so bili v časovni povezanosti z uporabo sildenafil opisani resni kardiovaskularni dogodki, vključno z miokardnim infarktom, nestabilno angino pectoris, nenadno srčno smrtjo, ventrikularno aritmijo, cerebrovaskularno krvavitvijo, prehodnim ishemičnim napadom, hipertenzijo in hipotenzijo. Večina teh bolnikov, ne pa vsi, je imela že prej obstoječe kardiovaskularne dejavnike tveganja. Za številne dogodke je bilo opisano, da so se zgodili med ali kmalu po spolnem odnosu, nekateri pa so se pojavili kmalu po uporabi sildenafil, brez spolne dejavnosti. Ali so ti dogodki neposredno povezani s temi dejavniki ali pa z drugimi dejavniki, ni mogoče ugotoviti.

##### Priapizem

Zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije, vključno s sildenafilom, je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anatomskimi deformacijami penisa (npr. z angulacijo, kavernožno fibrozo ali Peyroniejevo boleznijo), ali pri bolnikih z določenimi boleznimi, ki lahko povzročajo nagnjenost k priapizmu (npr. s srpastocelično anemijo, multiplim mielomom ali levkemijo).

V obdobju trženja so pri sildenafilu poročali o podaljšanih erekcijah in priapizmu. Če pride do erekcije, ki traja dlje kot 4 ure, naj bolnik takoj poišče zdravniško pomoč. Če se priapizem ne zdravi takoj, lahko pride do poškodbe tkiva penisa in stalne izgube spolne potence.

#### Sočasna uporaba z drugimi zaviralci PDE5 ali z drugimi zdravili za zdravljenje erektilne disfunkcije

Varnosti in učinkovitosti kombinacije sildenafilu z drugimi zaviralci PDE5 ali drugimi zdravili proti pljučni arterijski hipertenziji (PAH), ki vsebujejo sildenafil ali drugimi zdravili za zdravljenje erektilne disfunkcije niso raziskovali, zato uporaba takih kombinacij ni priporočljiva.

#### Vpliv na vid

V povezavi z jemanjem sildenafilu in drugih PDE5 zaviralcev so spontano poročali o napakah vida (glejte poglavje 4.8). Spontano in na podlagi opazovalne študije so poročali o primerih naeartritične anteriorne ishemične optične nevropatije (redko stanje) v povezavi z jemanjem sildenafilu in drugih zaviralcev PDE5 (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba opozoriti, da v primeru kakršne koli nenadne okvare vida prenehajo jemati sildenafil in se takoj posvetujejo z zdravnikom (glejte poglavje 4.3).

#### Sočasna uporaba z ritonavirjem

Sočasna uporaba sildenafilu skupaj z ritonavirjem ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

#### Sočasna uporaba z zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa

Previdnost je priporočljiva, kadar se sildenafil uporablja pri bolnikih, ki jemljejo antagonist adrenergičnih receptorjev alfa, ker sočasna uporaba pri maloštevilnih občutljivih posameznikih lahko povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.5). Največja verjetnost, da se to zgodi, je v 4 urah po odmerku sildenafilu. Da bi možnost za pojav ortostatske hipotenzije, kolikor je le mogoče zmanjšali, morajo biti bolniki pred začetkom zdravljenja s sildenafilom hemodinamsko stabilni na terapiji z antagonist adrenergičnih receptorjev alfa. Razmisliti je treba o uvedbi sildenafilu v odmerku 25 mg (glejte poglavje 4.2). Poleg tega morajo zdravniki bolnikom svetovati, kaj naj storijo v primeru simptomov ortostatske hipotenzije.

#### Vplivi na krvavitev

Študije s človeškimi trombociti kažejo, da sildenafil okrepi antiagregacijski učinek natrijevega nitroprusida *in vitro*. Podatkov o varnosti uporabe sildenafilu pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi ali z aktivno peptično razjedo ni. Pri takšnih bolnikih se sme sildenafil zato uporabiti le po skrbnem pretehtanju koristi in tveganj.

#### Ženske

Sildenafil ni indiciran za uporabo pri ženskah.

#### Zdravilo Tornetis vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Vplivi drugih zdravil na sildenafil

##### *Študije in vitro*

Presnova sildenafilu v glavnem poteka z izooblikama 3A4 (glavna pot) in 2C9 (manj pomembna pot) citokroma P450 (CYP). Zaviralci teh izoencimov lahko zato zmanjšajo očistek sildenafilu, induktorji teh encimov pa lahko zvišajo očistek sildenafilu.

*Študije in vivo*

Analiza podatkov populacijske farmakokinetike, dobljenih v kliničnih preskušanjih, je pokazala, da se očistek sildenafilu zmanjša pri sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, eritromicina, cimetidina). Čeprav pri teh bolnikih niso ugotovili večje pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov, je pri sočasni uporabi sildenafilu skupaj z zaviralci CYP3A4 treba razmisliti o začetnem odmerku 25 mg.

Sočasna uporaba zaviralca proteaz HIV ritonavirja, ki je zelo močan zaviralec P450, je v stanju dinamičnega ravnovesja (500 mg dvakrat na dan) in sildenafilu (enkratni odmerek 100 mg) povzročila 300-odstotno (4-kratno) povečanje vrednosti  $C_{max}$  sildenafilu in 1.000-odstotno (11-kratno) povečanje AUC sildenafilu v plazmi. Po 24 urah je koncentracija sildenafilu v plazmi še vedno znašala približno 200 ng/mL v primerjavi s približno 5 ng/mL v primeru, ko je bil sildenafilu uporabljen samostojno. To se sklada z izrazitimi učinki ritonavirja na številne substrate P450. Sildenafilu ni imel nobenega vpliva na farmakokinetiko ritonavirja. Glede na te farmakokinetične ugotovitve sildenafilu ni priporočljivo uporabljati sočasno z ritonavirjem (glejte poglavje 4.4), največji odmerek sildenafilu pa nikakor ne sme preseči 25 mg v 48 urah.

Sočasna uporaba zaviralca proteaz HIV sakvinavirja, ki je tudi zaviralec CYP3A4, je v stanju dinamičnega ravnovesja (1.200 mg trikrat na dan) in sildenafilu (enkratni odmerek 100 mg) povzročila 140-odstotno povečanje  $C_{max}$  sildenafilu in 210-odstotno povečanje AUC sildenafilu. Sildenafilu ni vplival na farmakokinetiko sakvinavirja (glejte poglavje 4.2). Pri močnejših zaviralcih CYP3A4, npr. pri ketokonazolu in itrakonazolu, bi lahko pričakovali močnejše učinke.

Ob uporabi enega 100-mg odmerka sildenafilu hkrati z eritromicinom, zmernim zaviralcem CYP3A4, je v stanju dinamičnega ravnovesja (500 mg dvakrat na dan v obdobju 5 dni) prišlo do 182-odstotnega povečanja sistemske izpostavljenosti (AUC) sildenafilu. Pri normalnih zdravih moških prostovoljcih ni bilo opaziti učinkov azitromicina (tri dni po 500 mg na dan) na AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , konstanto hitrosti izločanja ali posledično na razpolovni čas sildenafilu oz. njegovega glavnega presnovka v obtoku. Cimetidin (800 mg), zaviralec citokroma P450 in nespecifičen zaviralec CYP3A4, je ob sočasni uporabi s sildenafilom (50 mg) pri zdravih prostovoljcih povzročil 56-odstotno povečanje koncentracije sildenafilu v plazmi.

Sok grenivke je šibek zaviralec presnove s CYP3A4 v črevesni steni in lahko povzroči zmerno povečanje koncentracij sildenafilu v plazmi.

Posamični odmerki antacida (magnezijev hidroksid/aluminijev hidroksid) niso vplivali na biološko uporabnost sildenafilu.

Čeprav posebnih študij medsebojnih delovanj niso izvedli za vsa zdravila, populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala vpliva na farmakokinetiko sildenafilu pri sočasnem zdravljenju z zdravili iz skupine zaviralcev CYP2C9 (npr. tolbutamid, varfarin, fenitoin) ali zaviralcev CYP2D6 (npr. selektivni zaviralci privzema serotonina, triciklični antidepresivi), tiazidi in sorodnimi diuretiki, diuretiki Henlejeve zanke in diuretiki, ki varčujejo s kalijem, zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE), zaviralci kalcijevih kanalčkov, antagonist adrenergičnih receptorjev beta ali induktorji presnavljanja s CYP450 (npr. rifampicin, barbiturati). V študiji pri zdravih moških prostovoljcih, ki so sočasno jemali antagonist endotelina, bosentan (induktor CYP3A4 (zmeren), CYP2C9 in verjetno CYP2C19), v stanju dinamičnega ravnotežja (125 mg dvakrat na dan) in sildenafilu v stanju dinamičnega ravnotežja (80 mg trikrat na dan) je povzročilo 62,6 % zmanjšanje AUC sildenafilu in 55,4 % zmanjšanje  $C_{max}$  sildenafilu. Zato je pri sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, kot je rifampin, pričakovati, da bo povzročil večje znižanje plazemske koncentracije sildenafilu.

Nikorandil ima lastnosti aktivatorja kalijevih kanalčkov in lastnosti nitrata. Zaradi nitratne komponente je možno resno medsebojno delovanje s sildenafilom.

## Vplivi sildenafila na druga zdravila

### *Študije in vitro*

Sildenafil je šibek zaviralec izoencimov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4 citokroma P450 (IC<sub>50</sub> > 150 µM). Ker največje koncentracije sildenafila v plazmi po priporočenih odmerkih znašajo približno 1 µM, ni verjetno, da bi sildenafil spremenil očistek substratov teh izoencimov.

O medsebojnih delovanjih sildenafila in nespecifičnih zaviralcev fosfodiesteraze, kot sta teofilin ali dipiridamol, ni podatkov.

### *Študije in vivo*

V skladu z znanimi učinki sildenafila na signalno pot dušikovega oksida/cGMP (glejte poglavje 5.1) je dokazano, da sildenafil stopnjuje hipotenzivne učinke nitratov. Zato je njegova hkratna uporaba skupaj z donorji dušikovega oksida ali nitrati v kakršnikoli obliki kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Riociguat: predklinične študije so pokazale dodaten učinek na sistemsko zniževanje krvnega tlaka ob kombiniranju zaviralcev PDE5 z riociguatom. V kliničnih študijah so za riociguat dokazali, da povečuje hipotenzijske učinke zaviralcev PDE5. V proučevani populaciji niso odkrili dokazov o ugodnem kliničnem učinku kombinacije zdravil. Sočasna uporaba riociguata z zaviralci PDE5, vključno s sildenafilom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3)

Sočasna uporaba sildenafila pri bolnikih, ki jemljejo antagonist adrenergičnih receptorjev alfa, lahko pri maloštevilnih občutljivih posameznikih povzroči simptomatsko hipotenzijo. Največja verjetnost, da se to zgodi, je v 4 urah po odmerku sildenafila (glejte poglavji 4.2 in 4.4). V treh specifičnih študijah medsebojnih delovanj zdravil so bolnikom z benigno hiperplazijo prostate (BPH), pri katerih bolezen ob zdravljenju z doksazosinom ni napredovala, dali zaviralec adrenergičnih receptorjev alfa doksazosin (4 mg in 8 mg) sočasno s sildenafilom (25 mg, 50 mg ali 100 mg). Pri teh študijskih populacijah so opazili povprečno dodatno znižanje krvnega tlaka v ležečem položaju za 7/7 mmHg, 9/5 mmHg in 8/4 mmHg ter dodatno znižanje krvnega tlaka stoje za 6/6 mmHg, 11/4 mmHg in 4/5 mmHg. Ko so sildenafil in doksazosin sočasno uporabili pri bolnikih, pri katerih bolezen ob zdravljenju z doksazosinom ni napredovala, so poročali o redkih primerih simptomatske ortostatske hipotenzije. V teh poročilih sta bili navedeni omotica in rahla vrtoglavica, ne pa sinkopa.

Med sočasno uporabo sildenafila (50 mg) in tolbutamida (250 mg) ali varfarina (40 mg), ki se presnavljata s CYP2C9, niso ugotovili pomembnih medsebojnih delovanj.

Sildenafil (50 mg) ni dodatno podaljšal časa krvavitve, podaljšanega zaradi jemanja acetilsalicilne kisline (150 mg).

Sildenafil (50 mg) ni stopnjeval hipotenzivnih učinkov alkohola pri zdravih prostovoljcih s povprečno največjo koncentracijo alkohola v krvi 80 mg/dl.

Pri bolnikih, ki so hkrati s sildenafilom jemali zdravila iz naslednjih skupin antihipertenzivov: diuretike, antagonist receptorjev beta, zaviralce ACE, antagonist angiotenzina II, vazodilatacijsko in centralno delujoče antihipertenzive, blokatorje adrenergičnih nevronov, zaviralce kalcijevih kanalčkov in antagonist adrenergičnih receptorjev alfa, se profil neželenih učinkov ni razlikoval od profila pri bolnikih, ki so dobivali placebo. V specifični študiji medsebojnih delovanj, v kateri so bolniki s povišanim krvnim tlakom uporabljali sildenafil (100 mg) sočasno z amlodipinom, se je sistolični krvni tlak v ležečem položaju dodatno znižal za 8 mmHg, diastolični krvni tlak v ležečem položaju pa za 7 mmHg. To dodatno znižanje krvnega tlaka je bilo po velikosti podobno kot pri dajanju sildenafila samega zdravim prostovoljcem (glejte poglavje 5.1).

V stanju dinamičnega ravnovesja sildenafil v odmerku 100 mg ni vplival na farmakokinetiko zaviralcev proteaz HIV sakvinavirja in ritonavirja, ki sta oba substrata CYP3A4.

Pri zdravih moških prostovoljcih je sildenafil v stanju dinamičnega ravnotežja (80 mg trikrat na dan) povzročil 49,8 % povečanje AUC bosentana in 42 % povečanje  $C_{max}$  bosentana (125 mg dvakrat na dan).

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Sildenafil ni indiciran za uporabo pri ženskah.

Ni zadostnih podatkov in dobro nadzorovanih študij pri nosečnicah in doječih materah.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih po peroralnem dajanju sildenafilu niso ugotovili nobenih pomembnih neželenih učinkov.

Po 100 mg enkratnih peroralnih odmerkih sildenafilu pri zdravih prostovoljcih ni bilo nobenega učinka na gibljivost ali morfologijo semenčic (glejte poglavje 5.1).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Sildenafil ima lahko manjši vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

V kliničnih preizkušanjih s sildenafilom so poročali o omotici in spremembah vida, zato morajo bolniki vedeti, kako se odzivajo na sildenafil, preden vozijo ali upravljajo s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila zdravila

Varnostni profil sildenafilu temelji na 9570 bolnikih v 74 s placebom nadzorovanih, dvojno slepih kliničnih študijah. Pri bolnikih, ki so prejeli sildenafil, so v kliničnih študijah najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: glavobol, zardevanje, dispepsija, zamašen nos, omotica, navzea, vročinski oblivi, motnje vida, cianopsija in zamegljen vid.

Poročila o neželenih učinkih, ki so jih spremljali v obdobju trženja, pokrivajo obdobje več kot 10 let. Ker imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ne poročajo o vseh neželenih učinkih in le-ti niso zajeti v zbirki podatkov o varnosti, pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov ni mogoče zanesljivo določiti.

##### Tabelarni seznam neželenih učinkov

V spodnji razpredelnici so po organskih sistemih in pogostnosti pojavljanja navedeni vsi medicinsko pomembni neželeni učinki, ki so se v kliničnih preizkušanjih pojavljali pogosteje kot pri uporabi placeba: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) in redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ).

Znotraj vsake skupine z določeno pogostnostjo so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Razpredelnica 1: Medicinsko pomembni neželeni učinki, o katerih so v nadzorovanih kliničnih raziskavah poročali z večjo pogostnostjo kot pri placebu in medicinsko pomembni neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja.**

Organski sistem	Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )	Pogosti ( $\geq 1/100$ and $< 1/10$ )	Občasni ( $\geq 1/1000$ and $< 1/100$ )	Redki ( $\geq 1/10000$ and $< 1/1000$ )
Infekcijske in parazitske bolezni			rinitis	
Bolezni			preobčutljivostne	

imunskega sistema			reakcije	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	somnolenca, hipestezija	cerebrovaskularni dogodek, prehodni ishemični napad, epileptični napad*, ponovitve epileptičnih napadov*, sinkopa
Očesne bolezni		motnje zaznavanja barv**, motnje vida, zamegljen vid,	motnje solzenja***, bolečine v očeh, fotofobija, fotopsija, očesna hiperemija, občutek svetlosti pri gledanju, konjunktivitis	nearteritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION),* zapora mrežnične vene,* krvavitev mrežnice, arteriosklerotična retinopatija, motnje mrežnice, glavkom, izpad vidnega polja, diplopija, zmanjšanje ostrine vida, miopija, astenopija, motnjave v steklovini, motnje šarenice, midriaza, videnje svetlobnih krogov, očesni edem, oteklost oči, očesna bolezen, hiperemija veznice, draženje oči, nenormalen občutek v očeh, edem vek, obarvanje beločnice
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavica, tinitus	oglušlost
Srčne bolezni			tahikardija palpitacije,	nenadna srčna smrt* miokardni infarkt, atrijska fibrilacija



				ventrikularna aritmija*, nestabilna angina pektoris,
Žilne bolezni		Zardevanje, vročinski oblivi	hipertenzija, hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša, in mediastinalnega prostora		zamašenost nosu	epistaksa, zamašenost sinusov	stiskanje v grlu, oteklina nosa, suh nos
Bolezni prebavil		občutek siljenja na bruhanje dispepsija,	gastroezofagealna refluksna bolezen, bruhanje, bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta	hipestezija ust
Bolezni kože in podkožja			kožni izpuščaji	Steven-Johnsonov sindrom (SJS)*, toksična epidermalna nekroliza (TEN)*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mialgija, bolečine v okončinah	
Bolezni sečil			hematurija	
Motnje reprodukcije in dojk				krvavitve penisa, priapizem*, hematospermija, dolgotrajna erekcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			bolečine v prsnem košu, utrujenost, občutek vročine	razdražljivost
Preiskave			povečana frekvenca srčnega utripa	

\*O tem so poročali v obdobju trženja.

\*\*Motnje zaznavanja barv: kloropsija, kromatopsija, cianopsija, eritropsija in ksantopsija.

\*\*\*Motnje solzenja: suhe oči, motnje solzenja in povečano solzenje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana;

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

V študijah enkratnega odmerka pri zdravih prostovoljcih so bili neželeni učinki pri odmerkih do 800 mg podobni tistim, ki so jih opazili pri manjših odmerkih, bili pa so pogostejši in izrazitejši. 200 mg odmerki niso bili bolj učinkoviti, zvečala pa se je pogostnost pojavljanja neželenih učinkov (glavobol, zardevanje, omotica, dispepsija, zamašen nos, spremembe vida).

V primerih prevelikega odmerjanja je treba uvesti običajno podporno zdravljenje, skladno s potrebami. Ni pričakovati, da bi hemodializa pospešila odstranjevanje zdravila iz telesa, ker je sildenafil v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi in se ne izloča v seču.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za boleznj sečil; zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije  
Oznaka ATC: G04BE03.

##### Mehanizem delovanja

Sildenafil je peroralno zdravilo za zdravljenje erektilne disfunkcije. V naravnih okoliščinah, t.j. ob spolni stimulaciji, s povečanjem dotoka krvi v penis ponovno vzpostavi okvarjeno erektilno funkcijo.

Fiziološki mehanizem, odgovoren za erekcijo penisa, vključuje sproščanje dušikovega oksida (NO) v *corpus cavernosum* med spolno stimulacijo. Dušikov oksid nato aktivira encim gvanilatciklazo. Posledica tega je povečanje ravni cikličnega gvanozinmonofosfata (cGMP), to pa povzroči sprostitvev gladkih mišic v *corpusu cavernosumu* in omogoči dotok krvi.

Sildenafil je močan in selektiven zaviralec za cGMP specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) v *corpusu cavernosumu*, kjer je encim PDE5 odgovoren za razgrajevanje cGMP. Sildenafil vpliva na erekcijo periferno. Sildenafil nima neposrednega relaksacijskega učinka na izoliran človeški *corpus cavernosum*, vendar pa močno okrepi relaksacijski učinek NO na to tkivo. Ko je aktivirana signalna pot NO/cGMP, kot se to zgodi pri spolni stimulaciji, ima zavrtje PDE5 s sildenafilom za posledico povečanje ravni cGMP v *corpusu cavernosumu*. Zato je za doseg želenih farmakoloških učinkov sildenafile potrebna spolna stimulacija.

##### Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da sildenafil selektivno deluje na PDE5, ki je vpletena v proces erekcije. Njegov učinek na PDE5 je močnejši od učinka na druge znane fosfodiesteraze. Na PDE5 deluje 10-krat močnejše kot na PDE6, ki je vključena v fototransdukcijsko pot v mrežnici. V največjih priporočenih odmerkih deluje 80-krat močnejše kot na PDE1 in več kot 700-krat močnejše kot na PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 in 11. Še posebno pa je treba izpostaviti to, da sildenafil več kot 4.000-krat močnejše deluje na PDE5 kakor na PDE3 – na cAMP specifično izoobliko fosfodiesteraze, ki sodeluje pri nadzoru krčljivosti srca.

##### Klinična učinkovitost in varnost

Dve klinični študiji sta bili posebej namenjeni ugotavljanju časovnega obdobja, v katerem bi lahko sildenafil po uporabi odmerka kot odziv na spolno stimulacijo povzroči erekcijo. V študiji, ki so jo opravili s pletizmografijo penisa (RigiScan), v kateri so bolniki zdravilo zaužili na prazen želodec, je

mediana vrednost časa do začetka delovanja pri bolnikih, ki so dosegli erekcijo s 60-% čvrstostjo (zadostno za spolni odnos), pri sildenafilu znašala 25 minut (območje: 12 do 37 minut). V ločeni študiji RigiScan so ugotovili, da lahko sildenafil povzroči erekcijo kot odziv na spolno stimulacijo še 4 do 5 ur po zaužitju odmerka.

Sildenafil povzroči blago in prehodno zmanjšanje krvnega tlaka, ki se v večini primerov ne odraža v kliničnih učinkih. Povprečno največje zmanjšanje sistoličnega krvnega tlaka v ležečem položaju je po 100-mg peroralnem odmerku sildenafilu znašala 8,4 mmHg. Odgovarjajoča sprememba diastoličnega krvnega tlaka v ležečem položaju je znašala 5,5 mmHg. Ta zmanjšanja krvnega tlaka so skladna z vazodilatacijskimi učinki sildenafilu, verjetno zaradi povečanih ravni cGMP v gladkih mišicah žil. Enkratni peroralni odmerki sildenafilu do 100 mg pri zdravih prostovoljcih niso povzročili nobenih klinično pomembnih sprememb na EKG.

V študiji hemodinamičnih učinkov enkratnega peroralnega 100-mg odmerka sildenafilu pri 14 bolnikih s hudo boleznijo koronarnih arterij (> 70-odstotna stenoza vsaj ene koronarne arterije) se je v mirovanju povprečna vrednost sistoličnega tlaka v primerjavi z izhodiščem zmanjšala za 7 %, povprečna vrednost diastoličnega tlaka pa za 6 %. Povprečni pljučni sistolični krvni tlak se je zmanjšal za 9 %. Sildenafil ni vplival na minutni volumen srca in ni poslabšal pretoka krvi skozi stenotične koronarne arterije.

V dvojno slepem, s placebom nadzorovanim preskušanjem z obremenitvenim preizkusom pri 144 bolnikih z erektilno disfunkcijo in kronično stabilno angino pectoris, ki so redno jemali zdravila za zdravljenje angine pectoris (razen nitratov), pri sildenafilu v primerjavi s placebom niso ugotovili nobenih klinično pomembnih razlik kar zadeva čas do pojava omejujoče angine pectoris.

Pri nekaterih preiskovancih so s Farnsworth-Munsellovim preizkusom s 100 barvnimi odtenki 1 uro po 100 mg odmerku ugotovili blage in prehodne spremembe v razločevanju barv (modra/zelena); 2 uri po zaužitju odmerka ta učinek ni bil več opazen. Domnevni mehanizem za pojav te spremembe v razločevanju barv je povezan z zavrtjem PDE6, ki sodeluje pri fototransdukcijski kaskadi v mrežnici. Sildenafil ne vpliva na ostrino vida ali razločevanje kontrasta. V majhni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s potrjeno zgodnjo starostno degeneracijo makule (n = 9) sildenafil v enkratnem 100 mg odmerku ni imel pomembnega vpliva na preiskave vida (ostrina vida, Amslerjeva mrežica, razločevanje barv na simuliranem semaforju, Humphreyev perimeter in fotostres).

Sildenafil po enem samem 100 mg peroralnem odmerku ni vplival na gibljivost ali morfologijo semenčic pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.6).

#### Dodatne informacije o kliničnih preskušanjih

V kliničnih preskušanjih je sildenafil dobivalo več kot 8000 bolnikov, starih od 19 do 87 let. Zastopane so bile naslednje skupine bolnikov: starostniki (19,9 %), bolniki s povišanim krvnim tlakom (30,9 %), sladkorno boleznijo (20,3 %), ishemično boleznijo srca (5,8 %), hiperlipidemijo (19,8 %), poškodbo hrbtenjače (0,6 %), depresijo (5,2 %), transuretralno resekcijo prostate (3,7 %) in po radikalni prostatektomiji (3,3 %). Naslednje skupine niso bile zadovoljivo zastopane ali so bile izključene iz kliničnih preskušanj: bolniki po operacijah na medenici, po radioterapiji, bolniki s hudo ledvično ali jetrno okvaro in bolniki z določenimi kardiovaskularnimi obolenji (glejte poglavje 4.3).

V študijah z vnaprej določenim odmerkom, je bil delež bolnikov, ki so navajali, da jim je zdravilo izboljšalo erekcije, 62 % (25 mg), 74 % (50 mg) oz. 82 % (100 mg) v primerjavi s 25 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bil delež prekinitvev zdravljenja zaradi sildenafilu majhen in primerljiv s placebom. V vseh preskušanjih skupaj so bili deleži bolnikov, ki so s sildenafilom navajali izboljšanje, naslednji: psihogena erektilna disfunkcija (84 %), mešana erektilna disfunkcija (77 %), organska erektilna disfunkcija (68 %), starostniki (67 %), sladkorna bolezen (59 %), ishemična bolezen srca (69 %), povišan krvni tlak (68 %), transuretralna resekcija prostate (61 %), radikalna prostatektomija (43 %), poškodba hrbtenjače (83 %), depresija (75 %). Varnost in učinkovitost sildenafilu sta se ohranili tudi v dolgoročnih študijah.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je zahtevala predložitev rezultatov študij s sildenafilom za vse skupine pediatrične populacije za zdravljenje erektilne disfunkcije. Za informacije o pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Sildenafil se hitro absorbira. Največje koncentracije v plazmi doseže v 30 do 120 minutah (mediana vrednost znaša 60 minut) po peroralni uporabi na prazen želodec. Povprečna absolutna peroralna biološka uporabnost je 41 % (območje od 25 do 63 %). Po peroralni uporabi sildenafila se vrednosti AUC in  $C_{max}$  v priporočenem območju odmerkov (od 25 do 100 mg) povečujeta sorazmerno z odmerkom.

Če se zdravilo sildenafil vzame skupaj s hrano, se stopnja absorpcije zmanjša, pri čemer povprečna zakasnitev kar zadeva  $t_{max}$  znaša 60 minut, vrednost  $C_{max}$  pa se v povprečju zmanjša za 29 %.

### Porazdelitev

Povprečen volumen porazdelitve ( $V_d$ ) sildenafila v stanju dinamičnega ravnovesja je 105 l, kar kaže, da se porazdeli v tkiva. Po enkratnem 100 mg peroralnem odmerku povprečna največja skupna koncentracija sildenafila v plazmi znaša približno 440 ng/ml (CV 40 %). Ker je sildenafil (in njegov glavni N-desmetilni presnovek v obtoku) 96-odstotno vezan na beljakovine v plazmi, je povprečna največja koncentracija prostega sildenafila v plazmi 18 ng/ml (38 nM). Vezava na beljakovine je neodvisna od skupne koncentracije zdravila.

Pri zdravih prostovoljcih, ki so dobili sildenafil (100 mg v enkratnem odmerku), je bilo v ejakulatu 90 minut po zaužitju zdravila prisotnega manj kot 0,0002 % (povprečno 188 ng) uporabljenega odmerka.

### Biotransformacija

Sildenafil v glavnem odstranjujeta jetrna mikrosomska izoenzima CYP3A4 (glavna pot) in CYP2C9 (manj pomembna pot). Glavni presnovek v krvnem obtoku nastane po N-demetiliranju sildenafila. Selektivnost tega presnovka za fosfodiesteraze je podobna kot pri sildenafilu, njegov učinek na PDE5 pa *in vitro* predstavlja približno 50 % učinka prvotnega zdravila. Koncentracije tega presnovka v plazmi znašajo približno 40 % koncentracij, ki jih v plazmi doseže sildenafil. N-desmetilni presnovek se presnavlja naprej, s končnim razpolovnim časom, ki znaša približno 4 ure.

### Izločanje

Skupni telesni očistek sildenafila znaša 41 L/h, iz tega izhajajoči razpolovni čas terminalne faze je od 3 do 5 ur. Sildenafil se po peroralni ali intravenski uporabi izloča v obliki presnovkov, pretežno z blatom (približno 80 % zaužitega peroralnega odmerka) in v manjši meri s sečem (približno 13 % zaužitega peroralnega odmerka).

### Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

#### Starejši

Pri zdravih starejših prostovoljcih (starih 65 let ali več) je bil očistek sildenafila manjši, zato so imeli koncentracijo sildenafila in aktivnega N-desmetilnega presnovka v plazmi približno 90 % večjo kot mlajši zdravi prostovoljci (18 do 45 let). Zaradi starostno pogojenih razlik v vezavi na beljakovine v plazmi so se plazemske koncentracije prostega sildenafila ustrezno povečale za približno 40 %.

#### Ledvična insuficienca

Pri prostovoljcih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina = 30 do 80 mL/min) farmakokinetika sildenafila po enkratnem 50-mg peroralnem odmerku ni bila spremenjena.

Povprečna vrednost AUC N-desmetilnega presnovka se je povečala za do 126 %, povprečna vrednost  $C_{max}$  pa za do 73 % v primerjavi s prostovoljci primerljive starosti brez okvare ledvic. Vendar te razlike zaradi velike variabilnosti med posamezniki niso bile statistično pomembne. Pri prostovoljcih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 mL/min) se je očistek sildenafilila zmanjšal, to pa je povzročilo povprečno povečanje AUC za 100 % in  $C_{max}$  za 88 % v primerjavi s prostovoljci primerljive starosti brez okvare ledvic. Poleg tega sta se pomembno povečali tudi AUC (za 200 %) in  $C_{max}$  (za 79 %) N-desmetilnega presnovka.

#### *Jetrna insuficienca*

Pri prostovoljcih z blago do zmerno cirozo jeter (Child-Pugh A in B) je bil očistek sildenafilila zmanjšal, kar je povzročilo povečanje AUC (84 %) in  $C_{max}$  (47 %) v primerjavi s prostovoljci primerljive starosti brez okvare jeter. Farmakokinetika sildenafilila pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter ni bila raziskana.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

brezvodni kalcijev hidrogenfosfat  
mikrokristalna celuloza  
kopovidon  
premreženi natrijev karmelozat  
magnezijev stearat  
natrijev saharinat  
indigotin (E132)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot iz aclarja/aluminija ali PVC/PVDC/aluminija.

#### Velikosti pakiranj:

1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 ali 28 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

9a-166291+165027+172612

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

## **8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/09/01548/001-066

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. 11. 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 24. 7. 2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

23. 4. 2020