

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sildenafil Zentiva 25 mg filmsko obložene tablete
Sildenafil Zentiva 50 mg filmsko obložene tablete
Sildenafil Zentiva 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 25 mg sildenafilila (kar ustreza 35,12 mg sildenafilijevega citrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

ena filmsko obložena tableta zdravila Sildenafil Zentiva 25 mg vsebuje 1,86 mg laktoze monohidrata.

Ena tableta vsebuje 50 mg sildenafilila (kar ustreza 70,24 mg sildenafilijevega citrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

ena filmsko obložena tableta zdravila Sildenafil Zentiva 50 mg vsebuje 3,72 mg laktoze monohidrata.

Ena tableta vsebuje 100 mg sildenafilila (kar ustreza 140,48 mg sildenafilijevega citrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

ena filmsko obložena tableta zdravila Sildenafil Zentiva 100 mg vsebuje 7,44 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Sildenafil Zentiva 25 mg filmsko obložene tablete:

Tablete so modre barve, okrogle, bikonveksne, s premerom 7,20 mm z oznako 124 na eni in "J" na drugi strani.

Sildenafil Zentiva 50 mg filmsko obložene tablete:

Tablete so modre barve, okrogle, bikonveksne, s premerom 9,00 mm z oznako 125 na eni in "J" na drugi strani z razdelilno zarezo. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Sildenafil Zentiva 100 mg filmsko obložene tablete:

Tablete so modre barve, okrogle, bikonveksne, s premerom 12,00 mm z oznako 126 na eni in "J" na drugi strani z razdelilno zarezo. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sildenafil Zentiva je indicirano pri odraslih moških z erektilno disfunkcijo, tj. nezmožnostjo doseči ali ohraniti erekcijo penisa, ki bi zadoščala za zadovoljivo spolno aktivnost.

Da bi bilo zdravilo Sildenafil Zentiva učinkovito, je potrebna spolna stimulacija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Uporaba pri odraslih:

Priporočeni odmerek je 50 mg, uporabljen kot je potrebno, približno eno uro pred spolno dejavnostjo. Glede na učinkovitost in prenašanje je odmerek mogoče zvečati na 100 mg ali zmanjšati na 25 mg. Največji priporočeni odmerek je 100 mg. Največja priporočena pogostnost odmerjanja je enkrat na dan. Če se zdravilo Sildenafil Zentiva zaužije s hrano, lahko začne delovati pozneje, kot če je zaužito na prazen želodec (glejte poglavje 5.2).

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih (≥ 65 let) odmerka ni potrebno prilagajati.

Bolnikov z okvaro ledvic:

Priporočila za odmerjanje, opisana pri "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 sildenafilu zmanjšan, zato je priporočljivi začetni odmerek 25 mg. Glede na učinkovitost in prenašanje se odmerek lahko postopoma zveča na 50 mg do 100 mg, če je to potrebno.

Bolnikov z okvaro jeter:

Pri bolnikih z okvaro jeter (npr. ciroza) je očistek sildenafilu zmanjšan, zato je priporočljivi začetni odmerek 25 mg. Glede na učinkovitost in prenašanje se odmerek lahko postopoma zveča na 50 mg do 100 mg, če je to potrebno.

Pediatrična populacija

Zdravilo Sildenafil Zentiva ni indicirano pri mlajših od 18 let.

Uporaba pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila:

Pri bolnikih, ki sočasno dobivajo zaviralce CYP3A4, je priporočljivi začetni odmerek 25 mg (glejte poglavje 4.5), razen pri ritonavirju, katerega sočasna uporaba s sildenafilom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Da bo možnost za pojav posturalne hipotenzije čim manjša med bolniki, ki prejemajo terapijo z zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa, morajo biti bolniki pred začetkom zdravljenja s sildenafilom stabilni na terapiji z zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa. Poleg tega je treba razmisliti o uvedbi sildenafilu v odmerku 25 mg (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

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

Znano je, da sildenafil učinkuje na pot dušikov oksid/ciklični gvanozinmonofosfat (cGMP) (glejte poglavje 5.1), in tako okrepi hipotenzivno delovanje nitratov, zato je njegova sočasna uporaba z donorji dušikovega oksida (npr. amilnitritom) ali nitratu v kakršnikoli obliki kontraindicirana.

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

Zdravilo Sildenafil Zentiva je kontraindicirano pri bolnikih, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION), tudi če ta dogodek ni bil povezan s

predhodnim jemanjem zaviralcev PDE5 (glejte poglavje 4.4).

Varnost sildenafilu ni raziskana 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 in znane dedne degenerativne bolezni 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 mora zdravnik 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 natančno pretehtati, ali bi lahko takšni vazodilatacijski učinki neželeno vplivali 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 z redkim sindromom multiple sistemske atrofije, ki se kaže kot huda okvara avtonomnega uravnavanja krvnega tlaka.

Zdravilo Sildenafil Zentiva okrepi hipotenzivni učinek nitratov (glejte poglavje 4.3).

V obdobju trženja so bili v časovni povezanosti z uporabo zdravila Sildenafil Zentiva opisani resni kardiovaskularni dogodki, med drugim miokardni infarkt, nestabilna angina pectoris, nenadna srčna smrt, ventrikularna aritmija, cerebrovaskularna krvavitev, tranzitorni ishemični napad, hipertenzija in hipotenzija. 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 zdravila Sildenafil Zentiva, 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) in bolnikih z določenimi boleznimi, ki povzročajo nagnjenost k priapizmu (npr. s srpastocelično anemijo, multiplim mielomom ali levkemijo).

Sočasna uporaba z drugimi zdravili za zdravljenje erektilne disfunkcije

Varnost in učinkovitost kombinacije sildenafilu z drugimi zdravili za zdravljenje erektilne disfunkcije nista raziskani, zato uporaba takih kombinacij ni priporočljiva.

Učinki na vid

V povezavi z jemanjem sildenafilu in drugih zaviralcev PDE5 so spontano poročali o primerih okvar vida (glejte poglavje 4.8). V povezavi z jemanjem sildenafilu in drugih zaviralcev PDE5 so spontano in med opazovalno študijo poročali o primerih neareritične anteriorne ishemične optične nevropatije, redke bolezni (glejte poglavje 4.8). Bolnika je treba opozoriti, da naj v primeru nenadne izgube vida preneha jemati zdravilo Sildenafil Zentiva in o tem nemudoma obvesti svojega zdravnika (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba z ritonavirjem

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

Sočasna uporaba z zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa

Previdnost je potrebna med uporabo sildenafilu pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce 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 bo možnost za pojav posturalne hipotenzije čim manjša, morajo biti bolniki, pred začetkom zdravljenja s sildenafilom, hemodinamsko stabilni na terapiji z zaviralci 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 posturalne hipotenzije.

Vpliv na krvavitve

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.

Filmska obloga tablet zdravila Sildenafil Zentiva vsebuje laktozo. Zdravilo Sildenafil Zentiva ne smemo uporabiti pri moških bolnikih z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze.

Ženske

Zdravilo Sildenafil Zentiva ni indicirano za uporabo pri ženskah.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na sildenafil

Študije in vitro:

Metabolizem sildenafilu v glavnem poteka z izooblikama 3A4 (glavna pot) in 2C9 (manj pomembna pot) citokroma P450 (CYP). Zaviralci teh izoenzimov zato lahko zmanjšajo očistek sildenafilu.

Študije in vivo:

Analiza podatkov populacijske farmakokinetike v kliničnih študijah je pokazala, da se očistek sildenafilu zmanjša pri sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, eritromicina, cimetidina). Čeprav pri teh bolnikih niso ugotovili večje pogostnosti neželenih učinkov, je pri sočasni uporabi z zaviralci CYP3A4 priporočljivi začetni odmerek 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) zvečanje C_{max} sildenafilu in 1.000-odstotno (11-kratno) zvečanje AUC sildenafilu v plazmi. Po 24 urah je bila koncentracija sildenafilu v plazmi še vedno približno 200 ng/ml v primerjavi s približno 5 ng/ml v primeru, ko je bil sildenafilu apliciran sam. To se sklada z izrazitimi učinki ritonavirja na številne substrate P450. Sildenafilu ne vpliva na farmakokinetiko ritonavirja. Glede na te farmakokinetične ugotovitve sildenafilu ni priporočljivo uporabljati 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 zavira CYP3A4, je v stanju dinamičnega ravnovesja (1.200 mg trikrat na dan) in sildenafilu (enkratni odmerek 100 mg) povzročila 140-odstotno zvečanje C_{max} sildenafilu in 210-odstotno zvečanje 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, specifičnim zaviralcem CYP3A4, je v stanju dinamičnega ravnovesja (500 mg dvakrat na dan 5 dni) prišlo do 182-odstotnega zvečanja 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 eliminacije ali na poznejši razpolovni čas sildenafilu oz. njegovega glavnega metabolita 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 zvečanje koncentracije sildenafilu v plazmi.

Sok grenivke je šibek zaviralec presnove s CYP3A4 v črevesni steni in lahko nekoliko zveča koncentracijo sildenafilila v plazmi.

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

Posebne študije interakcij niso bile izvedene za vsa zdravila, populacijske farmakokinetične analize niso pokazale vpliva na farmakokinetiko sildenafilila pri sočasnem zdravljenju z zdravili iz skupine zaviralcev CYP2C9 (npr. tolbutamid, varfarin, fenitoin) ali zaviralcev CYP2D6 (npr. selektivni zaviralci prevzema serotonina, triciklični antidepresivi), tiazidi in sorodnimi diuretiki, diuretiki Henlejeve zanke in diuretiki, ki varčujejo s kalijem, zaviralci ACE, zaviralci kalcijevih kanalčkov, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ali induktorji metabolizma s CYP450 (npr. rifampicin ali barbiturati).

Nikorandil je mešanec aktivatorja kalijevih kanalčkov in nitrata. Zaradi nitratne sestavine je možno resno medsebojno učinkovanje s sildenafilom.

Učinki sildenafilila na druga zdravila

Študije in vitro:

Sildenafilil je šibek zaviralec izoencimov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4 citokroma P450 (IC₅₀ > 150 μM). Ker je največja koncentracija sildenafilila v plazmi po priporočenih odmerkih približno 1 μM, ni verjetno, da bi zdravilo Sildenafilil Zentiva spremenilo očistek substratov teh izoencimov.

O interakcijah sildenafilila in nespecifičnih zaviralcev fosfodiesteraze, kot sta teofilin ali dipiridamol, ni podatkov.

Študije in vivo:

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

Sočasna uporaba sildenafilila pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce adrenergičnih receptorjev alfa, lahko pri maloštevilnih občutljivih posameznikih povzroči simptomatsko hipotenzijo. Največja verjetnost, da se to zgodi, je v 4 urah po odmerku sildenafilila (glejte poglavji 4.2 in 4.4). V treh specifičnih študijah interakcij med zdravili so bolnikom z benigno hiperplazijo prostate (BPH), pri katerih bolezen ni napredovala pri zdravljenju z doksazosinom, dali zaviralec adrenergičnih receptorjev alfa doksazosin (4 mg in 8 mg) sočasno s sildenafililom (25 mg, 50 mg oz. 100 mg). V teh študijskih populacijah so opazili povprečno dodatno znižanje krvnega tlaka leže za 7/7 mmHg, 9/5 mmHg in 8/4 mmHg ter povprečno dodatno znižanje krvnega tlaka stoje za 6/6 mmHg, 11/4 mmHg in 4/5 mmHg. Ko so sildenafilil in doksazosin sočasno uporabili pri bolnikih, pri katerih bolezen ni napredovala pri zdravljenju z doksazosinom, so poročali o redkih primerih simptomatske posturalne hipotenzije. Ta poročila so obsegala omotico in rahlo vrtoglavico, ne pa sinkope.

Med sočasno uporabo sildenafilila (50 mg) in tolbutamida (250 mg) ali varfarina (40 mg), ki se presnavljata s CYP2C9, ni bilo pomembnih interakcij.

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

Sildenafilil (50 mg) ni stopnjeval hipotenzivnih učinkov alkohola pri zdravih prostovoljcih, ki so imeli srednjo največjo koncentracijo alkohola v krvi 80mg/dl.

Pri bolnikih, ki so hkrati s sildenafililom jemali zdravila iz naslednjih skupin antihipertenzivov: diuretike, zaviralce receptorjev beta, zaviralce ACE, antagoniste angiotenzina II, vazodilatacijsko in

centralno delujoče antihipertenzive, zaviralce adrenergičnih nevronov, zaviralce kalcijevih kanalčkov in zaviralce adrenergičnih receptorjev alfa, se profil neželenih učinkov ni razlikoval od profila pri bolnikih, ki so dobivali placebo. V specifični študiji interakcij, v kateri so bolniki z zvišanim krvnim tlakom uporabljali sildenafil (100 mg) sočasno z amlodipinom, se je sistolični krvni tlak leže dodatno znižal za 8 mmHg, diastolični krvni tlak leže pa za 7 mmHg. To dodatno znižanje krvnega tlaka je bilo po velikosti podobno kot pri dajanju sildenafilu samega zdravim prostovoljcem (glejte poglavje 5.1).

Sildenafil (100 mg) ni vplival na farmakokinetiko zaviralcev proteaz HIV sakvinavirja in ritonavirja (ki sta substrata CYP3A4) v stanju dinamičnega ravnovesja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Sildenafil Zentiva ni indicirano za uporabo pri ženskah.

Ni zadostnih in dobro nadzorovanih študij pri nosečnicah in doječih ženskah.

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

Ni bilo vpliva na gibljivost ali morfologijo semenčic zdravih prostovoljcev po enem samem 100 mg peroralnem odmerku sildenafilu (glejte poglavje 5.1).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

V kliničnih študijah s sildenafilom so poročali o omotici in spremembah vida, zato se morajo bolniki zavedati, kako se odzovejo na zdravilo Sildenafil Zentiva, preden vozijo ali upravljajo s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil zdravila Sildenafil Zentiva temelji na 8691 bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke sildenafilu v 67 s placebom nadzorovanih kliničnih študijah. Pri bolnikih zdravljenih s sildenafilom so v kliničnih študijah najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: glavobol, zardevanje, dispepsija, motnje vida, zamašenost nosu, omotica in motnje zaznavanja barv.

Poročila o neželenih učinkih iz obdobja trženja pokrivajo obdobje več kot 9 let. Ker imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ne poročajo o vseh neželenih učinkih in le-ti niso zajeti v podatkovni bazi o varnosti, pogostnost neželenih učinkov ne moremo zanesljivo določiti.

Tabelaričen seznam neželenih učinkov

V spodnji preglednici so po organskih sistemih in pogostnosti navedeni vsi medicinsko pomembni neželeni učinki, ki so se v kliničnih preizkušanjih pojavljali pogosteje kot pri uporabi placeba. Pogostnosti so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti (>1/10), pogosti (>1/100 do </10), občasni (>1/1.000 <1/100) in redki (>1/10.000, <1/1.000).

Pogostnost medicinsko pomembnih neželenih učinkov, o katerih so poročali v obdobju trženja, je navedena kot neznana pogostnost.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Medicinsko pomembni neželeni učinki, o katerih so v kontroliranih kliničnih študijah poročali z večjo pogostnostjo kot pri placebo in medicinsko pomembni neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja.

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	redki	preobčutljivostne reakcije
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	omotica
	občasni	zaspanost, hipestezija
	redki	cerebrovaskularna poškodba, sinkopa
	neznana pogostnost	tranzitorni ishemični napad, konvulzije, ponavljajoče konvulzije
Očesne bolezni	pogosti	motnje vida, motnje zaznavanja barv
	občasni	motnje konjunktive, motnje oči, motnje solzenja, druge motnje oči
	neznana pogostnost	nearteritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION), zapora mrežnične vene in izpad vidnega polja.
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	vrtočlavinica, tinitus
	redki	oglušlost*
Žilne bolezni	pogosti	zardevanje
	redki	hipertenzija, hipotenzija
Srčne bolezni	občasni	palpitacije, tahikardija
	redki	miokardni infarkt, atrialna fibrilacija
	neznana pogostnost	ventrikularna aritmija, nestabilna angina pectoris, nenadna srčna smrt
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	zamašenost nosu
	redki	epistaksa
Bolezni prebavil	pogosti	dispepsija
	občasni	bruhanje, slabost, suha usta
Bolezni kože in podkožja	občasni	kožni izpuščaji
	neznana pogostnost	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	mialgija
Bolezni sečil	občasni	hematurija
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	hematospermija, krvavitev iz penisa
	neznana pogostnost	priapizem, dolgotrajna erekcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občasni	bolečine v prsih, utrujenost
Preiskave	občasni	zvišan srčni utrip

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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2
SI-1000 Ljubljana
Faks: + 386 (0)1 434 76 46
e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V študijah enega odmerka pri zdravih prostovoljcih so bili neželeni učinki pri odmerkih do 800 mg podobni tistim pri nižjih odmerkih, bili pa so pogostejši in izrazitejši. Odmerek 200 mg ni bil bolj učinkovit, zvečala pa se je pogostnost neželenih učinkov (glavobola, zardevanja, omotice, dispepsije, zamašenega nosu, sprememb vida).

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti standardno podporno zdravljenje. Ni pričakovati, da bi hemodializa pospešila očistek, ker je sildenafil v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi in se ne izloča v urinu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Sildenafil je peroralno zdravilo za zdravljenje erektilne disfunkcije. V naravnih okoliščinah, tj. ob spolni stimulaciji, z zvečanjem dotoka krvi v penis obnovi okvarjeno erektilno funkcijo.

Fiziološki mehanizem, odgovoren za erekcijo penisa, vključuje sproščanje dušikovega oksida (NO) v *corpus cavernosum* med spolno stimulacijo. Dušikov oksid potem aktivira encim gvanilatciklazo. Posledica je zvečanje ravnin cikličnega gvanozinmonofosfata (cGMP), to pa povzroči sprostitve gladkih mišic v *corpore cavernosum* in omogoči dotok krvi.

Sildenafil je močan in selektiven zaviralec za cGMP specifično fosfodiesterazo tipa 5 (PDE5) v *corpore cavernosum*, kjer PDE5 razgrajuje cGMP. Sildenafil vpliva na erekcijo periferno. Sildenafil nima neposrednega relaksacijskega učinka na izoliran človeški *corpus cavernosum*, a močno okrepi relaksacijski učinek NO na to tkivo. Ko je aktivirana pot NO/cGMP, kot se to zgodi pri spolni stimulaciji, zavrtje PDE5 s sildenafilom zviša raven cGMP v *corpore cavernosum*. Zato je za dosego želenih farmakoloških učinkov sildenafila potrebna spolna stimulacija.

Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da je sildenafil selektiven za PDE5, ki je vpletena v erekcijsko dogajanje. Njegov učinek na PDE5 je močnejši od učinka na druge znane fosfodiesteraze. Za PDE5 je 10-krat bolj selektiven kot za PDE6, ki je vključena v fototransdukcijsko pot v mrežnici. V največjih priporočenih odmerkih je selektivnost 80-kratna v primerjavi s PDE1 in prek 700-kratna v primerjavi s PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 in 11. Še posebno pa je selektivnost sildenafila več kot 4.000-krat večja za PDE5 kakor za PDE3- za cAMP specifično izoobliko fosfodiesteraze, ki sodeluje pri nadzoru krčljivosti srca.

Klinična učinkovitost in varnost

Dve klinični študiji sta bili posebej namenjeni oceni časa, v katerem lahko sildenafil po uporabi odmerka kot odziv na spolno stimulacijo povzroči erekcijo. V študiji s pletizmografijo penisa (RigiScan) in uporabo sildenafila na prazen želodec je bil mediani čas do začetka delovanja pri bolnikih, ki so dosegli erekcijo s 60-% čvrstostjo (zadostno za spolni odnos), 25 minut (razpon: 12 do 37 minut). V posebni študiji z RigiScanom so ugotovili, da lahko sildenafil povzroči erekcijo kot odziv na spolno stimulacijo še 4 do 5 ur po odmerku.

Sildenafil povzroči blago in prehodno znižanje krvnega tlaka, ki večinoma nima kliničnih učinkov. Srednje največje znižanje sistoličnega krvnega tlaka leže je bilo po 100 mg peroralnem odmerku sildenafilu 8,4 mmHg. Ustrezna sprememba diastoličnega krvnega tlaka leže je bila 5,5 mmHg. To znižanje krvnega tlaka je skladno z vazodilatacijskimi učinki sildenafilu in je verjetno posledica zvišanja ravni cGMP v žilnem gladkem mišičju. Enkratni peroralni odmerek sildenafilu do 100 mg pri zdravih prostovoljcih ni povzročil klinično pomembnih sprememb na EKG.

V študiji hemodinamičnih učinkov enkratnega peroralnega 100 mg odmerka sildenafilu pri 14 bolnikih s hudo boleznijo koronarnih arterij (> 70-% stenoza vsaj ene koronarne arterije) se je srednji sistolični tlak v mirovanju v primerjavi z izhodiščem znižal za 7 %, srednji diastolični tlak v mirovanju pa za 6 %. Srednji 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.

Dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija z obremenitvenim testiranjem pri 144 bolnikih z erektilno disfunkcijo in kronično stabilno angino pectoris, ki so redno prejeli zdravila za zdravljenje angine pectoris (razen nitratov). Rezultati niso dokazali klinično pomembnih razlik pri sildenafilu v primerjavi s placebom v času do pojava omejujoče angine pectoris..

Pri nekaterih preiskovancih so s Farnsworth-Munsellovim testom s 100 barvnimi odtenki 1 uro po 100-mg odmerku ugotovili blage in prehodne spremembe razločevanja barv (modra/zelena); 2 uri po odmerku ta učinek ni bil več opazen. Domnevni mehanizem spremembe razločevanja barv je zavrtje PDE6, ki sodeluje pri fototransdukcijski kaskadi v mrežnici. Sildenafil ne vpliva na ostrino vida ali razločevanje kontrasta. V majhni s placebom kontrolirani 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, ločevanje barv na simuliranem semaforju, Humphreyev perimenter in fotostres).

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

Dodatne informacije o kliničnih študijah

V kliničnih študijah je sildenafil dobivalo več kot 8000 bolnikov, starih od 19 do 87 let. Zastopane so bile naslednje skupine bolnikov: starostniki (19,9 %), bolniki z zvišanim 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 študij: bolniki po operacijah na medenici, po radioterapiji, s hudo okvaro ledvic ali jeter in bolniki z nekaterimi kardiovaskularnimi motnjami (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 s placebom. V kontroliranih kliničnih študijah je bil delež prekinitev zaradi sildenafilu majhen in primerljiv s placebom.

V vseh študijah 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 %), zvišan 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 odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s sildenafilom za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje erektilne disfunkcije. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Sildenafil se hitro absorbira. Največjo koncentracijo v plazmi doseže v 30 do 120 minutah (mediano v 60 minutah) po peroralni uporabi na prazen želodec. Srednja absolutna peroralna biološka uporabnost je 41 % (razpon: od 25 do 63 %). Po peroralni uporabi sildenafila se AUC in C_{\max} v priporočenem razponu odmerkov (od 25 do 100 mg) večata sorazmerno z odmerkom.

Če je sildenafil uporabljen s hrano, se stopnja absorpcije zmanjša s srednjo zakasnitvijo t_{\max} 60 minut in srednjim zmanjšanjem C_{\max} za 29 %.

Porazdelitev:

Srednji 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 je srednja največja celotna koncentracija sildenafila v plazmi približno 440 ng/ml (CV 40 %). Ker je sildenafil (in njegov glavni krožeči N-desmetilni presnovek) 96-odstotno vezan na beljakovine v plazmi, je srednja največja koncentracija prostega sildenafila v plazmi 18 ng/ml (38 nM). Vezava na beljakovine ni odvisna od celotne koncentracije zdravila.

Pri zdravih prostovoljcih, ki so dobili sildenafil (en 100-mg odmerek), je bilo v ejakulatu 90 minut po uporabi 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 obtoku je posledica N-demetilacije sildenafila. Selektivnost tega presnovka za fosfodiesteraze je podobna sildenafilovi, njegov vpliv na PDE5 pa je *in vitro* približno 50 % vpliva prvotnega zdravila. Koncentracija tega presnovka v plazmi je približno 40 % koncentracije sildenafila. N-desmetilni presnovek se presnovi naprej; končni razpolovni čas je približno 4 ure.

Izločanje:

Celotni telesni očistek sildenafila je 41 l/h in razpolovni čas terminalne faze je od 3 do 5 ur. Sildenafil se po peroralni in intravenski uporabi izloča v obliki presnovkov, pretežno z blatom (približno 80 % peroralnega odmerka) in v manjši meri z urinom (približno 13 % peroralnega odmerka).

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starejši:

Zdravi starejši prostovoljci (stari 65 let ali več) so imeli manjši očistek sildenafila, 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 zvečale za približno 40 %.

Insuficienca ledvic:

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. Srednja AUC N-desmetilnega presnovka se je zvečala za 126 %, srednji C_{\max} pa za 73 % v primerjavi s prostovoljci primerljive starosti brez okvare ledvic. Vendar te razlike zaradi velike variabilnosti med posamezniki niso bile statistično značilne. Pri prostovoljcih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) se je očistek sildenafila zmanjšal, to pa je povzročilo povprečno zvečanje AUC za 100 % in C_{\max} za 88 % v primerjavi s prostovoljci primerljive starosti brez okvare ledvic. Poleg tega sta se pomembno zvečali tudi AUC (za 79%) in C_{\max} (za 200 %) N-desmetilnega presnovka.

Insuficienca jeter:

Pri prostovoljcih z blago do zmerno cirozo jeter (Child-Pugh A in B) je bil očistek sildenafila zmanjšán, kar je povzročilo zvečanje 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 raziskana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga:

laktoza monohidrat
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
triacetin
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Sildenafilil Zentiva 25 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omoti iz PVC/aluminijske folije v škatlicah po 1, 2, 4, 8, 12 ali 24 filmsko obloženih tablet.

Sildenafilil Zentiva 50 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omoti iz PVC/aluminijske folije v škatlicah po 1, 2, 4, 8, 12 ali 24 filmsko obloženih tablet.

Sildenafilil Zentiva 100 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omoti iz PVC/aluminijske folije v škatlicah po 1, 2, 4, 8, 12 ali 24 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis d.o.o.
Dunajska cesta 151,
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-1730/13 (25 mg, 4 tablete)
5363-I-58/14 (25 mg, 12 tablet)
5363-I-282/14 (25 mg, 24 tablet)
5363-I-1731/13 (50 mg, 4 tablete)
5363-I-59/14 (50 mg, 12 tablet)
5363-I-283/14 (50 mg, 24 tablet)
5363-I-1732/13 (100 mg, 4 tablete)
5363-I-60/14 (100 mg, 12 tablet)
5363-I-284/14 (100 mg, 24 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

| Datum prve odobritve: 27.11.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.02.2014