

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tornetis 25 mg orodisperzibilni filmi

Tornetis 50 mg orodisperzibilni filmi

Tornetis 75 mg orodisperzibilni filmi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Tornetis 25 mg orodisperzibilni filmi

En orodisperzibilni film vsebuje 35,1 mg sildenafilijevega citrata, kar ustreza 25 mg sildenafilu.

Zdravilo Tornetis 50 mg orodisperzibilni filmi

En orodisperzibilni film vsebuje 70,2 mg sildenafilijevega citrata, kar ustreza 50 mg sildenafilu.

Zdravilo Tornetis 75 mg orodisperzibilni filmi

En orodisperzibilni film vsebuje 105,4 mg sildenafilijevega citrata, kar ustreza 75 mg sildenafilu.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilni film

Zdravilo Tornetis 25 mg orodisperzibilni filmi

Pravokotni, prožni, svetlomodri listič (14 mm x 25 mm).

Zdravilo Tornetis 50 mg orodisperzibilni filmi

Pravokotni, prožni, svetlomodri listič (28 mm x 25 mm).

Zdravilo Tornetis 75 mg orodisperzibilni filmi

Pravokotni, prožni, svetlomodri listič (42 mm x 25 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje moških z erektilno disfunkcijo, t.j. nezmožnostjo doseči ali ohraniti erekcijo penisa, ki bi zadoščala za zadovoljivo spolno aktivnost.

Da bi bilo zdravilo Tornetis učinkovito, 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 največ 100 mg (naenkrat se lahko vzame dva orodisperzibilna filma 50 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).

Uporaba pri starejših (starost \geq 65 let)

Pri starejših bolnikih odmerka ni potrebno prilagajati.

Bolniki z okvaro ledvic

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 $<$ 0 ml/min) je očistek sildenafil zmanjšan, zato je pri njih treba razmisliti o uporabi odmerka 25 mg. Ob upoštevanju učinkovitosti in tolerance se lahko odmerek zveča na 50 mg, 75 mg ali 100 mg (naenkrat se lahko vzame dva orodisperzibilna filma v odmerku 50 mg) po potrebi.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter (npr. ciroza) je očistek sildenafil zmanjšan, zato je pri njih treba razmisliti o uporabi odmerka 25 mg. Glede na učinkovitost in prenašanje zdravila se lahko odmerke zveča na 50 mg, 75 mg ali 100 mg (naenkrat se lahko vzame dva orodisperzibilna filma) če je potrebno.

Pediatrična populacija

Zdravilo Tornetis ni indicirano pri osebah, mlajših od 18 let.

Uporaba pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila

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

Da bi kolikor je le mogoče zmanjšali možnost pojava posturalne hipotenzije pri bolnikih, ki prejemajo terapijo z zaviralci alfa, morajo biti bolniki pred začetkom zdravljenja s sildenafilom stabilizirani na terapiji z antagonistmi adrenergičnih receptorjev alfa. Poleg tega je treba razmisliti o uvedbi zdravljenja s sildenafilom v odmerku 25 mg (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

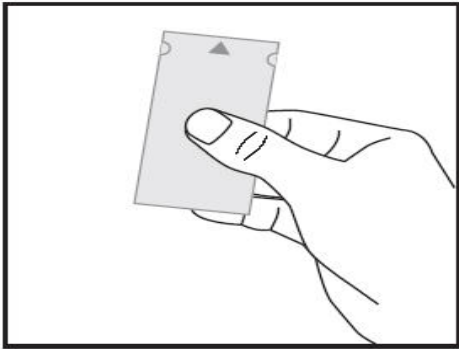
Način uporabe

Zdravilo Tornetis orodisperzibilni filmi je namenjeno za peroralno uporabo in se jemlje brez vode. Po želji se zdravilo Tornetis lahko uporabi tudi z vodo.

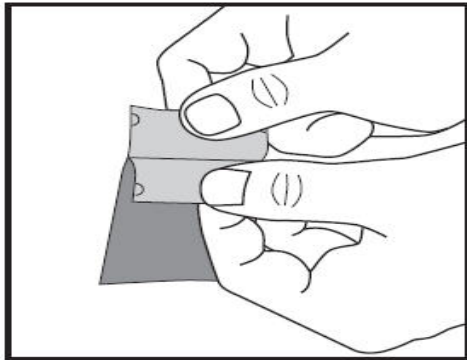
Navodila za ravnanje z zdravilom Tornetis

Pomembno: Orodisperzibilnih filmov ne prijemajte z mokrimi rokami!

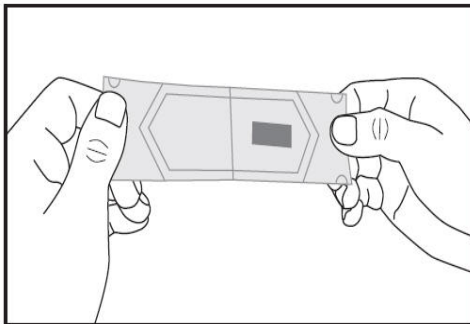
- a) Vzemite vrečko, poiščite puščico na eni od krajših stranic in vrečko držite tako, da je ta stran obrnjena navzgor. Vrečka na tem mestu ni zatesnjena.



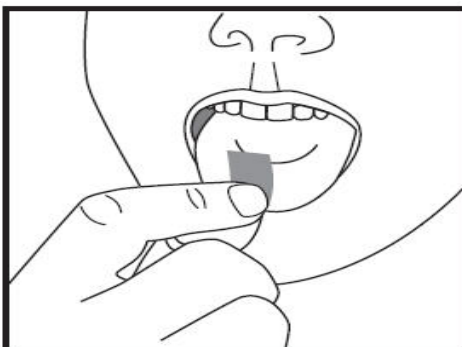
b) Na mestu, kjer je puščica, nežno razprite vrečko. Zdaj vsako stran primite z eno roko s palcem in kazalcem.



c) Dela vrečke previdno potegnite narazen, dokler se ne ločita. Orodisperzibilni film se zdaj vidi in se nahaja na enem od ločenih delov vrečke.



d) Orodisperzibilni film s suhimi prsti vzemite iz vrečke in si ga dajte v usta neposredno na jezik. Hitro se bo raztopil, tako da ga lahko brez težav pogoltnete.



4.3 Kontraindikacije

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

Skladno z njegovimi znanimi učinki na pot dušikov oksid/ciklični gvanozinmonofosfat (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 nitrat v kakršnikoli obliki kontraindicirana.

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 znane prirojene 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 faktor 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 bolnike, 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 sistemske atrofije, ki se kaže kot huda okvara avtonomnega uravnavanja krvnega tlaka.

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

Sočasna uporaba z ritonavirjem

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

Sočasna uporaba z antagonisti adrenergičnih receptorjev

Previdnost je priporočljiva, kadar se sildenafil uporablja pri bolnikih, ki jemljejo antagoniste 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 posturalne hipotenzije, kolikor je le mogoče zmanjšali, morajo biti bolniki pred začetkom zdravljenja s sildenafilom hemodinamsko stabilni na terapiji z antagonisti 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.

Ženske

Sildenafil ni indiciran za uporabo pri ženskah.

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 izoenzimov 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 sildenafila 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 sildenafila skupaj z zaviralci CYP3A4 treba razmisliti o začetnem odmerku 25 mg.

Sočasna uporaba zaviralca proteaz HIV ritonavirja, ki je zelo močan zaviralec P450, v stanju dinamičnega ravnovesja (500 mg dvakrat na dan) in sildenafila (enkratni odmerek 100 mg) je povzročila 300-odstotno (4-kratno) povišanje vrednosti C_{max} sildenafila in 1000-odstotno (11-kratno) povečanje AUC sildenafila v plazmi. Po 24 urah je koncentracija sildenafila v plazmi še vedno znašala približno 200 ng/ml v primerjavi s približno 5 ng/ml v primeru, ko je bil sildenafil uporabljen samostojno. To je skladno z izrazitimi učinki ritonavirja na številne substrate P450. Sildenafil ni imel vpliva na farmakokinetiko ritonavirja. Glede na te farmakokinetične ugotovitve sildenafila ni priporočljivo uporabljati sočasno z ritonavirjem (glejte poglavje 4.4), največji odmerek sildenafila pa nikakor ne sme preseči 25 mg v 48 urah.

Sočasna uporaba zaviralca proteaz HIV sakvinavirja, ki je tudi zaviralec CYP3A4, v stanju dinamičnega ravnovesja (1200 mg trikrat na dan) in sildenafila (enkratni odmerek 100 mg) je povzročila 140-odstotno povečanje C_{max} sildenafila in 210-odstotno povečanje AUC sildenafila. Sildenafil 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 sildenafila hkrati z eritromicinom, zmernim zaviralcem CYP3A4, v stanju dinamičnega ravnovesja (500 mg dvakrat na dan v obdobju 5 dni) je prišlo do 182-odstotnega povečanja systemske izpostavljenosti (AUC) sildenafila. 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 sildenafila 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 sildenafila v plazmi.

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

Enkratni odmerki antacida (magnezijev hidroksid/aluminijev hidroksid) niso vplivali na biološko uporabnost sildenafila.

Čeprav specifičnih študij medsebojnih delovanj niso izvedli za vsa zdravila, populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala vpliva na farmakokinetiko sildenafila 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 morda CYP2C19) v stanju dinamičnega ravnotežja (125 mg dvakrat na dan) in sildenafil v stanju dinamičnega ravnotežja (80 mg trikrat na dan) je povzročilo 62,6% in 55,4% zmanjšanje AUC sildenafila in C_{maks} . Zato je pri sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, kot je rifampin, pričakovati, da bo povzročil večje znižanje plazemske koncentracije sildenafila.

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

Vplivi sildenafilu na druga zdravila

Študije in vitro

Sildenafil je šibek zaviralec izoencimov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4 citokroma P450 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Ker največje koncentracije sildenafilu v plazmi po priporočenih odmerkih znašajo približno $1 \mu M$, ni verjetno, da bi sildenafil spremenil očistek substratov teh izoencimov.

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

Študije in vivo

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

Sočasna uporaba sildenafilu pri bolnikih, ki jemljejo antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa, lahko pri maloštevilnih občutljivih posameznikih povzroči simptomatsko hipotenzijo. Največja verjetnost, da se to zgodi, je v 4 urah po odmerku sildenafilu (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 oz. 8/4 mmHg ter dodatno znižanje krvnega tlaka stoje za 6/6 mmHg, 11/4 mmHg oz. 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 posturalne hipotenzije. V teh poročilih sta bili navedeni omotica in rahla vrtoglavica, ne pa sinkopa.

Med sočasno uporabo sildenafilu (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, antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce ACE, antagoniste angiotenzina II, antihipertenzive (vazodilacijsko in centralno delujoče), antiadrenergičke s centralnim delovanjem, zaviralce kalcijevih kanalčkov in antagoniste 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 sildenafilu 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_{maks} bosentana (125 mg dvakrat na dan).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Toretis ni indicirano za uporabo pri ženskah.

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

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri 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 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.

Varnostni profil sildenafilu temelji na 9570 bolnikih v 74 s placebom primerjanih kliničnih študijah. Pri bolnikih, ki so prejeli sildenafil, so v kliničnih študijah najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: glavobol, zardevanje, dispepsija zamašen nos, omotica, slabost, močno zardevanje, motnje vida, cianoza 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.

Tabelaričen seznam neželenih učinkov

V spodnji preglednici 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 $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Poleg tega je pogostnost pojavljanja medicinsko pomembnih neželenih učinkov, o katerih so poročali v obdobju po prihodu zdravila na tržišče, navedena kot .

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

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

Organski sistem	Zelo pogosto ($\geq 1/10$)	Pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
Infekcijske in			rinitis	

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

				nestabilna angina pectoris
Žilne bolezni		zardevanje, navali vročine	hipertenzija, hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		zamašen nos	epistaksa, zamašeni sinusi	zategovanje v grlu, nosni edem, suha nosna sluznica
Bolezni prebavil		navzea, dispepsija	gastro-efozagealna refluksna bolezen, bruhanje, bolečina v zgornjem delu trebuha, suha usta	hipestezija v ustih
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj	Stevens-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	

*Poročanje samo med post-marketingškim nadzorom

**motnja zaznavanja barv: kloropsija, kromatopsija, cianopsija, eritropsija in ksantopsija

***Motnje pri solzenju: suhe oči, motnje pri solzenju 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 nacionalni center za poročanje:

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 enkratnega odmerka pri prostovoljcih so bili neželeni učinki pri odmerkih do 800 mg podobni tistim, ki so jih opažali 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 bolezni 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 povišanje ravni cikličnega gvanozinmonofosfata (cGMP), to pa povzroči sprostitvev gladkih mišic v *corpus-u cavernosum-u* in omogoči dotok krvi.

Sildenafil je močan in selektiven zaviralec za cGMP specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) v *corpus-u cavernosum-u*, 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 povišanje ravni cGMP v *corpus-u cavernosum-u*. Zato je za doseg želenih farmakoloških učinkov sildenafila 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 močneje kot na PDE6, ki je vključena v fototransdukcijsko pot v mrežnici. V največjih priporočenih odmerkih deluje 80-krat močneje kot na PDE1 in več kot 700-krat močneje kot na PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 in 11. Še posebno pa je treba izpostaviti to, da sildenafil več kot 4000-krat močneje 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 povzročil 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 znižanje krvnega tlaka, ki se v večini primerov ne odraža v kliničnih učinkih. Povprečno največje znižanje sistoličnega krvnega tlaka v ležečem položaju je po 100-mg peroralnem odmerku sildenafila znašalo 8,4 mmHg. Odgovarjajoča sprememba diastoličnega krvnega tlaka v ležečem položaju je znašala 5,5 mmHg. Ta znižanja krvnega tlaka so skladna z vazodilatacijskimi učinki sildenafila, verjetno zaradi povišanih ravni cGMP v gladkih mišicah žil. Enkratni peroralni odmerki sildenafila do 100 mg pri zdravih prostovoljcih niso povzročili klinično pomembnih sprememb na EKG.

V študiji hemodinamičnih učinkov enkratnega peroralnega 100-mg odmerka sildenafila 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 znižala za 7 %, povprečna vrednost diastoličnega tlaka pa za 6 %. Povprečni pljučni sistolični krvni tlak se je znižal za 9 %. Sildenafil ni vplival na minutni volumen srca in ni poslabšal pretoka krvi skozi stenotične koronarne arterije.

Dvojno slepa, s placebom nadzorovano preskušanje z obremenitvenim preizkusom 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 nobenih klinično pomembnih razlik med sildenafilom in placebom, kar zadeva čas do pojava omejujoče angine pectoris.

Pri nekaterih preiskovancih so s Farnsworth-Munsellovim preizkusom s 100 barvnimi odtenki 1 uro po odmerku 100 mg 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 primerjani študiji pri bolnikih s potrjeno zgodnjo starostno degeneracijo makule (n = 9) sildenafil v enkratnem odmerku 100 mg ni imel pomembnega vpliva na preiskave vida (ostrina vida, Amslerjeva mrežica, razločevanje barv na simuliranem semaforju, Humphreyev perimenter in fotostres).

Sildenafil po enem samem peroralnem odmerku 100 mg 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 prekinitiv zdravljenja zaradi sildenafila 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 sildenafila sta se ohranili tudi v dolgoročnih študijah.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila (EMA) ni vztrajala pri obveznosti glede pošiljanja rezultatov študije s sildenafilom pri pediatrični populaciji mlajši od 18 let, za zdravljenje erektilne disfunkcije. Glejte informacije pri pediatrični populaciji v poglavju 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) povišujejo sorazmerno z odmerkom.

Če se sildenafil vzame skupaj s hrano, se hitrost absorpcije zmanjša, pri čemer povprečna zakasnitev kar zadeva t_{max} znaša 60 minut, vrednost C_{max} pa se v povprečju zniža 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 peroralnem odmerku 100 mg 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 ni odvisna 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 končne 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 126 %, povprečna vrednost 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 pomembne. Pri prostovoljcih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) se je očistek sildenafilu 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 79 %) in C_{max} (za 200 %) N-desmetilnega presnovka.

Jetrna insuficienca

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Hidroksipropilceluloza,
glicerol, 85 odstotni,
sukraloza,
aroma poprove mete (SYM 353592),
levomentol,
natrijev klorid,
pomožna snov za preprečevanje grenkobe kontramarm forte (SYM 225023),
indigotin (E132).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini. Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsak orodisperzibilni film je pakiran v PET/Alu/PE vrečki.

Velikosti pakiranj: 1, 2, 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24 ali 28 orodisperzibilni(h) film(ov).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

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

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/13/01547/001-030

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21.06.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA 5.2.2015