

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sildenafil Tecnimede 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 100 mg sildenafilila v obliki sildenafilijevega citrata.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta
eliptična modra filmsko obložena tableta z oznako "+" na eni strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za peroralno uporabo.

Uporaba pri odraslih:

Priporočeni odmerek je 50 mg, uporabljen po potrebi, približno eno uro pred spolno dejavnostjo. Glede na učinkovitost in prenašanje je odmerek mogoče povečati 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 Tecnimede zaužije s hrano, lahko začne delovati pozneje, kot če je zaužito na tešče (glejte poglavje 5.2).

Uporaba pri starejših:

Pri starejših bolnikih odmerka ni potrebno prilagajati.

Uporaba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem 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 sildenafilila zmanjšan, zato je priporočljivi začetni odmerek 25 mg. Glede na učinkovitost in prenašanje se odmerek lahko poveča na 50 mg ali 100 mg.

Uporaba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter:

Pri bolnikih z okvaro jeter (npr. ciroza) je očistek sildenafilila zmanjšan, zato je treba razmisliti o

začetnem odmerku 25 mg. Glede na učinkovitost in prenašanje se odmerek lahko poveča na 50 mg ali 100 mg.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih:

Zdravilo Sildenafil Tecnimedea ni indicirano pri osebah, mlajših od 18 let.

Uporaba pri bolnikih, ki uporabljajo 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, 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).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

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 nitrati 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 Tecnimedea 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.

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 neželjeno vplivali na bolnika, ki imajo določene bolezni, zlasti v kombinaciji s spolno dejavnostjo. Med bolnike s povečano občutljivostjo za vazodilatatorje spadajo bolniki z obstrukcijo iztoka iz levega prekata (npr. z aortno stenozo, hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo) in bolniki z redkim sindromom

multiple sistemske atrofije, ki se kaže kot huda okvara avtonomnega uravnavanja krvnega tlaka.

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

V obdobju trženja so bili v časovni povezanosti z uporabo sildenafilu opisani resni kardiovaskularni dogodki, med drugim miokardni infarkt, nestabilna angina pectoris, nenadna srčna smrt, ventrikularna aritmija, cerebrovaskularna krvavitev, tranzitorna ishemična ataka, 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 sildenafilu, brez spolne dejavnosti. Ali so ti dogodki neposredno povezani s temi dejavniki ali pa z drugimi dejavniki, ni mogoče ugotoviti.

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).

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

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

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

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.

Študije s človeškimi trombociti kažejo, da sildenafilu 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 sildenafilu zato uporabiti le po skrbnem pretehtanju koristi in tveganj.

Zdravilo Sildenafil Tecnimede 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:

Presnova 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 pri sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, eritromicina, cimetidina) očistek sildenafilu zmanjša. Čeprav pri teh bolnikih niso ugotovili večje pogostnosti neželenih učinkov, je pri sočasni uporabi 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 sildenafilu (enkratni odmerek 100 mg) je 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 sildenafil aplikiran sam. To se sklada z izrazitimi učinki ritonavirja na številne substrate P450. Sildenafil 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, v stanju dinamičnega ravnovesja (1.200 mg trikrat na dan), in sildenafilu (enkratni odmerek 100 mg) je povzročila 140-odstotno povečanje C_{max} sildenafilu in 210-odstotno zvečanje AUC sildenafilu. 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 enkratnega 100 mg odmerka sildenafilu hkrati z eritromicinom, specifičnim zaviralcem CYP3A4, v stanju dinamičnega ravnovesja (500 mg dvakrat na dan 5 dni), je 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 eliminacije ali na poznejši 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 nekoliko poveča koncentracijo sildenafilu v plazmi.

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

Čeprav posebne študije interakcij niso bile izvedene za vsa zdravila, populacijske farmakokinetične analize niso pokazale vpliva na farmakokinetiko sildenafilu pri sočasnem zdravljenju z zdravili iz skupine zaviralcev CYP2C9 (npr. tolbutamid, varfarin, fenitoin) ali zaviralcev CYP2D6 (npr. selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, triciklični antidepressivi), 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 ima lastnosti tako aktivatorja kalijevih kanalčkov kot nitrata. Zaradi nitratne komponente je možno resno medsebojno učinkovanje s sildenafilom.

Učinki sildenafil 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 je največja koncentracija sildenafil v plazmi po priporočenih odmerkih približno $1 \mu M$, ni verjetno, da bi zdravilo Sildenafil Tecnimede spremenilo očistek substratov teh izoencimov.

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

Študije in vivo:

V skladu z znanimi učinki sildenafil na pot dušikovega oksida/cGMP (glejte poglavje 5.1) je dokazano, da sildenafil 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 sildenafil 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 sildenafil (glejte poglavji 4.2 in 4.4). V treh specifičnih študijah interakcij med zdravili so bolnikom z benigno hiperplazijo prostate (BPH), pri katerih bolezen pri zdravljenju z doksazosinom ni napredovala, dali zaviralec adrenergičnih receptorjev alfa doksazosin (4 mg in 8 mg) sočasno s sildenafilom (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 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 pri zdravljenju z doksazosinom ni napredovala, so poročali o redkih primerih simptomatske posturalne hipotenzije. Ta poročila so obsegala omotico in rahlo vrtoglavico, ne pa sinkope.

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

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

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

Pri bolnikih, ki so hkrati s sildenafilom 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 sildenafil 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 Nosečnost in dojenje

Zdravilo Sildenafil Tecnimede ni indicirano za uporabo pri ženskah.

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

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 morajo bolniki vedeti, kako se odzovejo na zdravilo Sildenafil Tecnimede, preden vozijo ali upravljajo s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Varnostni profil sildenafilu 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.

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, < 1/10), 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.

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 placebu, in medicinsko pomembni neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja.

Organski sistem	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema redko	preobčutljivostne reakcije
Bolezni živčnega sistema zelo pogosto	glavobol

pogosto občasno redko ni znano	omotica zaspanost, hipestezija cerebrovaskularni dogodek, sinkopa tranzitorni ishemični napad, konvulzije, ponovitve konvulzij motnje vida, motnje zaznavanja barv motnje konjunktive, očne bolezni, motnje solzenja, druge bolezni oči neareritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION), zapora mrežnične vene in izpad vidnega polja.
Očesne bolezni pogosto občasno ni znano	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta občasno redko	vrtočlavinica, tinitus oglušlost*
Žilne bolezni pogosto redko	zardevanje hipertenzija, hipotenzija
Srčne bolezni občasno redko ni znano	palpitacije, tahikardija miokardni infarkt, atrijska fibrilacija ventrikularna aritmija, nestabilna angina pectoris, nenadna srčna smrt
Bolezni dihal, prsnega koša, in mediastinalnega prostora pogosto redko	zamašenost nosu epistaksa
Bolezni prebavil pogosto občasno	dispepsija bruhanje, navzea, suha usta
Bolezni kože in podkožja občasno	kožni izpuščaji
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva občasno	mialgija
Motnje reprodukcije in dojk Ni znano	priapizem, dolgotrajna erekcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije občasno	bolečine v prsih, utrujenost

*Ušesne bolezni: nenadna oglušelost. Med uporabo zaviralcev PDE5, vključno s sildenafilom, so v obdobju trženja in v kliničnih preskušanjih zabeležili majhno število primerov nenadnega poslabšanja sluha ali izgube sluha.

4.9 Preveliko odmerjanje

V študijah enkratnega 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, povečala 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 erektilne disfunkcije. Oznaka ATC: G04BE03.

Sildenafil je peroralno zdravilo za zdravljenje erektilne disfunkcije. V naravnih okoliščinah, tj. ob spolni stimulaciji, s povečanjem 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 zvišanje 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 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 *corpusu cavernosumu*. Zato je za doseg želenih farmakoloških učinkov sildenafila potrebna spolna stimulacija.

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.

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 sildenafil na tešče 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. Povprečno največje znižanje sistoličnega krvnega tlaka leže je bilo po 100-mg peroralnem odmerku sildenafil 8,4 mmHg. Ustrezna sprememba diastoličnega krvnega tlaka leže je bila 5,5 mmHg. To znižanje krvnega tlaka je skladno z vazodilatacijskimi učinki sildenafil in je verjetno posledica zvišanja ravni cGMP v žilnem gladkem mišičju. Enkratni peroralni odmerek sildenafil do 100 mg pri zdravih prostovoljcih ni povzročil klinično pomembnih sprememb na EKG.

V študiji hemodinamičnih učinkov enkratnega peroralnega 100-mg odmerka sildenafil pri 14 bolnikih s hudo boleznijo koronarnih arterij (> 70-% stenoza vsaj ene koronarne arterije) se je povprečni sistolični tlak v mirovanju v primerjavi z izhodiščem znižal za 7 %, povprečni diastolični tlak v mirovanju 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 slepi, s placebom kontrolirani študiji z obremenitvenim testiranjem 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 ni bilo klinično pomembnih razlik 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, razločevanje barv na simuliranem semaforju, Humphreyev perimeter in fotostres).

Sildenafil po enem samem 100 mg peroralnem odmerku ni vplival na gibljivost ali morfologijo semenčic zdravih prostovoljcev.

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 s hipertenzijo (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, bolniki s hudo ledvično ali jetrno okvaro 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 prekinitvev 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 %), hipertenzija (68 %), transuretralna resekcija prostate (61 %), radikalna prostatektomija (43 %), poškodba hrbtenjače (83 %), depresija (75 %). Varnost in učinkovitost sildenafilu sta se ohranili tudi v dolgoročnih študijah.

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 tešče. Povprečna absolutna peroralna biološka uporabnost je 41 % (razpon: od 25 do 63 %). Po peroralni uporabi sildenafilu 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 povprečno zakasnitvijo t_{max} 60 minut in povprečnim zmanjšanjem C_{max} za 29 %.

Porazdelitev:

Povprečni volumen porazdelitve (V_d) sildenafilu v stanju dinamičnega ravnovesja je 105 l, kar kaže, da se porazdeli v tkiva. Po enkratnem 100 mg peroralnem odmerku je povprečna največja skupna koncentracija sildenafilu v plazmi 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 sildenafilu v plazmi 18 ng/ml (38 nM). Vezava na beljakovine ni odvisna od skupne 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.

Presnova:

Sildenafil v glavnem odstranjujeta jetrna mikrosomska izoenzima CYP3A4 (glavna pot) in CYP2C9 (manj pomembna pot). Glavni presnovek v obtoku je posledica N-demetilacije sildenafilu. Selektivnost tega presnovka za fosfodiesteraze je podobna kot pri sildenafilu, njegov učinek na PDE5 pa je in vitro približno 50 % učinka matičnega zdravila. Koncentracija tega presnovka v plazmi je približno 40 % koncentracije sildenafilu. N-desmetilni presnovek se presnovi naprej; končni razpolovni čas je približno 4 ure.

Izločanje:

Celotni telesni očistek sildenafilu 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 sildenafilu, zato so imeli koncentracijo sildenafilu 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 sildenafilila ustrezno zvečale za približno 40 %.

Ledvična insuficienca:

Pri prostovoljcih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina = 30 do 80 ml/min) farmakokinetika sildenafilila po enkratnem 50-mg peroralnem odmerku ni bila spremenjena. Povprečna AUC N-desmetilnega presnovka se je povečala za 126 %, povprečna 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 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 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 sildenafilila zmanjšán, 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 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 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:

polivinilalkohol
polietilenglikol 3350
titanov dioksid
smukec
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.
Shranjujte v originalni ovojnini.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC+PVdC/aluminij+PVdC
Pakiranja po 1, 2, 4, 8 ali 12 tablet.
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Tecnimedede – Sociedade Técnico-Medicinal S.A.

Rua da Tapada Grande, n° 2, Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugalska

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

5363-I-1116/10 pakiranje po 1 tableto
5363-I-1117/10 pakiranje po 2 tableti
5363-I-1118/10 pakiranje po 4 tablete

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

04.06.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20.1.2010