

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sildenafil Mylan 50 mg filmsko obložene tablete
Sildenafil Mylan 100 mg filmsko obložene tablete

2. FARMACEVTSKA OBLIKA

Ena tableta vsebuje 50 mg sildenafilila v obliki sildenafilijevega citrata.
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

50 mg tablete: modre, filmsko obložene, okrogle bikonveksne tablete z vtisnjeno oznako 'M' na eni in 'SL' nad '50' na drugi strani.

100 mg tablete: modre, filmsko obložene, okrogle bikonveksne tablete z vtisnjeno oznako 'M' na eni in 'SL' nad '100' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Da bi bilo zdravilo Sildenafil Mylan 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.

Posebne populacije

Starejši

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

Ledvična okvara

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

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina $<$ 30 ml/min) je očistek sildenafilila zmanjšan, zato je priporočljivi začetni odmerek 25 mg. Glede na učinkovitost in prenašanje se odmerek po potrebi lahko postopno povečuje na 50 mg ali do 100 mg, če je potrebno.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro (npr. ciroza) je očistek sildenafilu zmanjšan, zato je priporočljivi začetni odmerek 25 mg. Glede na učinkovitost in prenašanje se odmerek po potrebi lahko postopno povečuje na 50 mg ali do 100 mg, če je potrebno.

Pediatrična populacija

Zdravilo Sildenafil Mylan ni indicirano za zdravljenje 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 pojava posturalne hipotenzije čim manjša, je potrebno bolnike, ki se zdravijo z zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa, stabilizirati, pred začetkom zdravljenja s sildenafilom. Poleg tega je treba razmisliti o uvedbi sildenafilu v odmerku 25 mg (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Način uporabe

peroralna uporaba

Če se zdravilo Sildenafil Mylan zaužije s hrano, lahko začne delovati pozneje, kot če je zaužito na prazen želodec (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli 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 nitrati v kakršni koli obliki kontraindicirana.

Sočasno dajanje zaviralcev PDE5, vključno s sildenafilom, skupaj s stimulatorji gvanilat-ciklaze, kot je riociguat, je kontraindicirano, saj lahko privede do simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

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 pektoris ali hudo srčno popuščanje).

Zdravilo Sildenafil Mylan je kontraindicirano pri bolnikih, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi neareritične 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 kakršnega koli 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 Mylan okrepi hipotenzivni učinek nitratov (glejte poglavje 4.3).

V obdobju trženja so bili v časovni povezanosti z uporabo sildenafilila 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 sildenafilila, 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).

V obdobju trženja so pri sildenafilu poročali o primerih podaljšane erekcije in priapizma. V primeru erekcije, ki vztraja dlje kot štiri ure, mora bolnik nemudoma poiskati medicinsko pomoč. Če priapizma ne zdravimo, lahko pride do poškodb tkiva penisa, katerih posledica je lahko trajna izguba potence.

Sočasna uporaba drugih zaviralcev PDE5 ali drugih zdravil za zdravljenje erektilne disfunkcije

Varnost in učinkovitost kombinacije sildenafilila z drugimi zaviralci PDE5, ali drugimi zdravili za zdravljenje pljučne hipertenzije (PAH), ki vsebujejo sildenafil, ali drugimi zdravili za zdravljenje erektilne disfunkcije nista raziskani, zato uporaba takih kombinacij ni priporočljiva.

Učinki na vid

V povezavi z jemanjem sildenafilila in drugih zaviralcev PDE5 so spontano poročali o posameznih primerih okvar vida (glejte poglavje 4.8). Prav tako pa so v povezavi z jemanjem sildenafilila in drugih zaviralcev PDE5 o posameznih primerih nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije poročali spontano in v opazovalni študiji (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba opozoriti, da naj v primeru nenadne izgube vida prenehajo z jemanjem zdravila Sildenafil Mylan in o tem nemudoma obvestijo svojega zdravnika (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba z ritonavirjem

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

Sočasna uporaba z zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa

Previdnost je potrebna med uporabo sildenafilila 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 sildenafilila. 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 sildenafilila 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 sildenafilila 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

Zdravilo Sildenafil Mylan ni indicirano za uporabo pri ženskah.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Natrij

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

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 izoencimov zato lahko zmanjšajo očistek sildenafilu in induktorji teh izoencimov lahko povečajo očistek kreatinina.

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 priporočljiv 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, zmernim 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 sildenafilu v plazmi.

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

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 prevzema serotonina, triciklični antidepresivi), tiazidi in sorodnimi diuretiki, diuretiki Henlejeve zanke in diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, zaviralci kalcijevih kanalčkov, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ali induktorji metabolizma s CYP450 (npr. rifampicin ali barbiturati). V študiji, z zdravimi moškimi prostovoljci, je sočasna uporaba antagonista endotelina, bosentana (zmernega induktorja CYP3A4, CYP2C9 in morebiti CYP2C19) v stanju dinamičnega ravnovesja (125 mg dvakrat na dan) s sildenafilom v stanju dinamičnega ravnovesja (80 mg trikrat na dan), katerega rezultat je 62,6 % in 55,4 % zmanjšanje

AUC sildenafilu in C_{max} . Zato je pri sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, kot je rifampin, pričakovati, da bo povzročil večje znižanje plazemske koncentracije sildenafilu.

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

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

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

Študije in vivo

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

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

Sočasna uporaba sildenafilu 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 sildenafilu (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 sildenafilom (25 mg, 50 mg oz. 100 mg). V teh študijskih populacijah so opažali 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 sildenafilu 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 sildenafilu (50 mg) in tolbutamida (250 mg) ali varfarina (40 mg), ki se presnavljata s CYP2C9, ni bilo pomembnih interakcij.

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

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

Pri bolnikih, ki so hkrati s sildenafilom jemali zdravila iz naslednjih skupin antihipertenzivov: diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce ACE, antagoniste angiotenzina II, vazodilacijsko 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 sildenafilu (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.

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Sildenafil Mylan ni indicirano za uporabo pri ženskah.

Ustreznih in dobro nadzorovanih študij pri nosečnicah in doječih materah ni na voljo.

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

100 mg sildenafilila v enkratnem peroralnem odmerku pri zdravih prostovoljcih ni vplivalo na gibanje ali morfologijo spermijev (glejte poglavje 5.1).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Sildenafil Mylan ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil sildenafilila temelji na 9.570 bolnikih v 74-dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah. Pri bolnikih zdravljenih s sildenafilom so v kliničnih študijah najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: glavobol, zardevanje, dispepsija, zamašenost nosu, omotica, slabost, vročinski oblivi, motnje vida, cianopsija in zamegljen vid.

Poročila o neželenih učinkih iz obdobja 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 podatkovni bazi o varnosti, pogostnost neželenih učinkov ne moremo zanesljivo določiti.

Tabelarični 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 ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.00$ do $1/100$) in redki ($\geq 1/10.00$ do $< 1/1.00$).

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 Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	
Infekcije in parazitske bolezni			rinitis		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije		
Bolezni živčnega sistema	glavobol	omotica	zaspanost, hipestezijska	cerebrovaskularna poškodba, tranzitorni ishemični napad, konvulzije*, ponavljajoče konvulzije*, sinkopa	
Očesne bolezni		motnje zaznavanja barv**, motnje vida, zamegljen vid	motnje solzenja***, boleče oko, fotofobija, fotopsija, očesna hiperemija, občutek svetlosti pri gledanju, konjunktivitis	nearteritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION)*, zapora mrežnične vene*, krvavitev mrežnice, arteriosklerotična retinopatija, bolezni mrežnice, glavkom, izpad vidnega polja, diplopija, zmanjšana ostrina vida, miopija, astenopija, delci v steklovini, bolezni šarenice, midriaza, videnje svetlobnih krogov, edem očesa, oteklost oči, bolezni oči, hiperemija veznice, draženje oči, nenormalen občutek v očeh, edem vek, razbarvanost beločnice	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavinica, tinitus	oglušlost	
Srčne bolezni			tahikardija, palpitacije,	nenadna srčna smrt*, miokardni infarkt, ventrikularna aritmija*, atrijska fibrilacija, nestabilna angina pectoris	
Žilne bolezni		zardevanje, vročinski oblivi	hipertenzija, hipotenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša, in mediastinalnega prostora		zamašenost nosu	epistaksa, zamašenost sinusov	stiskanje v grlu, edem nosu, suhost nosne sluznice	

Bolezni prebavil		navzea, dispepsija	gastro ezofagealna refluksna bolezen, bruhanje, bolečina v zgornjem delu trebuha, suha usta	hipestezija ust	
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)*, toksična epidermalna nekroliza (TEN)*	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mialgija, bolečina v okončinah		
Bolezni sečil			hematurija		
Motnje reprodukcije in dojk				krvavitev iz penisa, priapizem*, hematospermija, dolgotrajna erekcija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			bolečine v prsih, utrujenost, občutek vročine	razdražljivost	
Preiskave			zvišan srčni utrip		

* Poročila samo iz raziskav v obdobju trženja zdravila.

** Moteno zaznavanje barv: kloropsija, kromatopsija, cianopsija, eritropsija, ksantopsija.

***Motnje solzenja oči: suhost oči, motnje solzenja in povečano solzenje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

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).

Zdravljenje

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 boleznj 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 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 specifično fosfodiesterazo 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 sildenafilu 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 PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 in 11. Še posebno pa je selektivnost sildenafilu 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 sildenafilu 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 %, povprečni 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.

V dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji z obremenitvenim testiranjem pri 144 bolnikih z erektilno disfunkcijo in kronično stabilno angino pektoris, ki so redno jemali zdravila za zdravljenje angine pektoris (razen nitratov), rezultati niso dokazali klinično pomembnih razlik pri sildenafilu v primerjavi s placebom v času do pojava omejujoče angine pektoris.

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 perimeter 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 8.000 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 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 %), 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 (EMA) je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom pri zdravljenju erektilne disfunkcije s sildenafilom za vse podskupine pediatrične populacije (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 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 srednjo zakasnitvijo t_{max} 60 minut in srednjim zmanjšanjem C_{max} za 29 %.

Porazdelitev

Srednji 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 srednja največja celotna koncentracija sildenafilu 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 sildenafilu 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 sildenafilu. Selektivnost tega presnovka za fosfodiesteraze je podobna sildenafilu, njegov vpliv na PDE5 pa je in vitro približno 50 % vpliva prvotnega 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 sildenafilu ustrezno zvečale za približno 40 %.

Ledvična insuficienca

Pri prostovoljcih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina = 30 do 80 ml/min) farmakokinetika sildenafilu po enkratnem 50-mg peroralnem odmerku ni bila spremenjena. Srednja AUC N-desmetilnega presnovka se je zvečala za do 126 %, srednji C_{max} pa za do 73 % v primerjavi s prostovoljci primerljive starosti brez okvare ledvic. Vendar te razlike zaradi velike variabilnosti med posamezniki niso bile statistično značilne. Pri prostovoljcih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) se je očistek sildenafilu 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 200 %) in C_{max} (za 79 %) N-desmetilnega presnovka.

Jetna insuficienca

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih 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

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)

indigotin (E132)
triacetin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Sildenafil Mylan 50 mg in 100 mg filmsko obložene tablete: pretisni omot iz PVC/aluminijske folije v škatlah po 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 ali 48 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15, DUBLIN,
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/01418/001-016

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. 10. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 8. 1. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 11. 2021