

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

OLVION 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg sildenafil, (ως citrate)

Έκδοχο:: Λακτόζη

Κάθε δισκίο περιέχει 3.6 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, δείτε την ενότητα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκού χρώματος, ωοειδή, αμφίκυρτα πάχους 3.8 mm, μήκους 12.8 mm και πλάτους 7.4 mm, απλά από την μία πλευρά ενώ έχουν το εντύπωμα «C1» από την άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία ανδρών με δυσλειτουργία στύσης, η οποία είναι η ανικανότητα να επιτύχει και να διατηρήσει ο ασθενής επαρκή στύση ώστε να έχει ικανοποιητική σεξουαλική δραστηριότητα.

Για να φέρει αποτέλεσμα το Olvion πρέπει να υπάρχει σεξουαλική διέγερση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για από του στόματος χορήγηση.

Χρήση στους ενήλικες:

Η συνιστώμενη δόση είναι 50 mg και λαμβάνεται κατά περίπτωση περίπου μία ώρα πριν από τη σεξουαλική δραστηριότητα.

Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 100 mg ή να ελαττωθεί σε 25 mg, ανάλογα με την αποτελεσματικότητα και την ανοχή προς το φάρμακο. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 100 mg. Η μέγιστη συνιστώμενη συχνότητα λήψης του φαρμάκου είναι μία φορά την ημέρα. Όταν το Olvion λαμβάνεται μαζί με τροφή, η έναρξη της δράσης του μπορεί να καθυστερήσει σε σχέση με την κατάσταση νηστείας (βλ. κεφ. 5.2).

Χρήση στους ηλικιωμένους:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Χρήση σε ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας:

Η συνιστώμενη δοσολογία, που περιγράφεται στο «Χρήση στους ενήλικες», ισχύει και για ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης = 30 – 80 ml/min).

Δεδομένου ότι σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια η κάθαρση του sildenafil είναι μειωμένη (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης δόσης 25 mg. Με βάση την αποτελεσματικότητα και την ανοχή έναντι του φαρμάκου, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 50 mg και 100 mg.

Χρήση σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας:

Δεδομένου ότι σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (π.χ. κίρρωση) η κάθαρση του sildenafil είναι μειωμένη θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης δόσης 25 mg. Με βάση την

αποτελεσματικότητα και την ανοχή έναντι του φαρμάκου, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 50 mg και 100 mg.

Χρήση στα παιδιά και στους εφήβους:

Το Olvion δεν συνιστάται σε άτομα κάτω των 18 χρόνων.

Χρήση σε ασθενείς που χρησιμοποιούν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:

Με εξαίρεση τη ριτοναβίρη για την οποία δεν ενδείκνυται η συγχορήγηση με sildenafil, πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση χορήγησης αρχικής δόσης ίσης με 25 mg σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς του CYP3A4 (βλ. κεφ. 4.4 και 4.5).

Προκειμένου να μειωθεί το ενδεχόμενο εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σταθεροί σε θεραπεία με άλφα-αναστολείς, πριν από την έναρξη θεραπείας με sildenafil.

Επιπλέον, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης χορήγησης του sildenafil στη δόση των 25 mg (βλ. κεφ. 4.4 και 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησια στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Σύμφωνα με τη γνωστή επίδραση του επί της μεταβολικής οδού μονοξειδίου του αζώτου /κυκλικής μονοφωσφορικής γουανωσίνης (cGMP) (βλ. κεφ. 5.1), το sildenafil έχει αποδειχτεί ότι ενισχύει το υποτασικό αποτέλεσμα των νιτρικών και επομένως αντενδείκνυται η συγχορήγηση του με δότες μονοξειδίου του αζώτου (όπως το νιτρώδες αμύλιο) ή νιτρικά σε οποιαδήποτε μορφή.

Τα φάρμακα για τη θεραπεία της δυσλειτουργίας στύσης, συμπεριλαμβανομένου του sildenafil, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται από άνδρες στους οποίους δεν συνιστάται η σεξουαλική δραστηριότητα (π.χ. ασθενείς με σοβαρές καρδιαγγειακές διαταραχές, όπως ασταθή στηθάγχη ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια).

Το Olvion αντενδείκνυται σε ασθενείς με απώλεια της όρασης στον ένα οφθαλμό λόγω μη – αρτηριτιδικής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας (NAION), ανεξάρτητα από το αν το συμβάν αυτό έχει συσχετισθεί ή όχι με προηγούμενη χορήγηση ενός αναστολέα της PDE5 (βλέπε κεφ. 4.4).

Η ασφάλεια του sildenafil δεν έχει μελετηθεί στις ακόλουθες υποκατηγορίες ασθενών και επομένως αντενδείκνυται η χρήση του στους ασθενείς αυτούς: σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, υπόταση (αρτηριακή πίεση < 90/50 mmHg), πρόσφατο ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου και γνωστές κληρονομικές, εκφυλιστικές αμφιβληστροειδοπάθειες όπως η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (μειοψηφία των ασθενών αυτών παρουσιάζουν γενετικές ανωμαλίες στις αμφιβληστροειδικές φωσφοδιεστεράσες).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πρέπει να προηγείται λήψη ιατρικού ιστορικού και φυσική εξέταση του ασθενή, ούτως ώστε να διαγνωστεί η δυσλειτουργία στύσης και να καθοριστούν τα πιθανά υποκείμενα αίτια, πριν εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής.

Ο ιατρός πρέπει να κάνει εκτίμηση της καρδιαγγειακής κατάστασης του ασθενούς πριν την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας για τη δυσλειτουργία στύσης, εφόσον υπάρχει κάποια πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων σε συσχέτισμό με την σεξουαλική δραστηριότητα. Το sildenafil παρουσιάζει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες που προκαλούν ήπια και παροδική μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. κεφ. 5.1). Πριν τη συνταγογράφηση του sildenafil, ο ιατρός πρέπει να εξετάζει με προσοχή εάν ασθενείς με ορισμένες υποκείμενες νόσους θα

μπορούσαν να επηρεασθούν δυσμενώς από παρόμοια αγγειοδιασταλτική επίδραση του φαρμάκου και ιδιαίτερα σε συσχετισμό με σεξουαλική δραστηριότητα. Στους ασθενείς με αυξημένη ευαισθησία στα αγγειοδιασταλτικά συμπεριλαμβάνονται και αυτοί με αποφρακτικές παθήσεις του χώρου εξόδου της αριστεράς κοιλίας (π.χ. στένωση της αορτής ή υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια) ή εκείνοι με το σπάνιο σύνδρομο ατροφίας πολλαπλών οργανικών συστημάτων, που παρουσιάζουν σοβαρή αδυναμία αυτόνομου ελέγχου της αρτηριακής πίεσης.

Το Olvion ενισχύει το υποτασικό αποτέλεσμα των νιτρικών (βλ. κεφ. 4.3).

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά αναφέρθηκαν σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάντα, συσχετιζόμενα με ταυτόχρονη χρήση του Olvion, συμπεριλαμβανομένων εμφράγματος του μυοκαρδίου, ασταθούς στηθάγχης, αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, κοιλιακής αρρυθμίας, αγγειακής εγκεφαλικής αιμορραγίας, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, υπέρτασης και υπότασης. Οι περισσότεροι, αλλά όχι όλοι, από τους ασθενείς αυτούς είχαν προϋπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Πολλά από τα συμβάντα αναφέρθηκε ότι συνέβησαν κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής ή αμέσως μετά από αυτή και μερικά αναφέρθηκε ότι συνέβησαν μετά τη χρήση του Olvion, χωρίς σεξουαλική δραστηριότητα. Δεν είναι δυνατόν να προσδιορισθεί εάν τα συμβάντα αυτά συσχετίζονται άμεσα με τους παράγοντες αυτούς ή με άλλους παράγοντες.

Τα φάρμακα για την θεραπεία της δυσλειτουργίας στύσης, συμπεριλαμβανομένου του sildenafil, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με ανατομικές δυσμορφίες του πέους (όπως γωνίωση, ίνωση των σπληνικών σωμάτων ή νόσο του Peyronie) ή σε ασθενείς που η κατάστασή τους μπορεί να προδιαθέτει για πριαπισμό (όπως σε δρεπανοκυτταρική αναιμία, πολλαπλό μυέλωμα ή λευχαιμία).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του sildenafil, σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους θεραπείας δυσλειτουργίας στύσης, δεν έχουν μελετηθεί. Κατά συνέπεια η εφαρμογή τέτοιων συνδυασμών δεν συνιστάται.

Έχουν αναφερθεί διαταραχές της όρασης και περιπτώσεις μη αρτηριτιδικής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας με τη χορήγηση του sildenafil και των άλλων αναστολέων της PDE5. Ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται ότι σε περίπτωση αιφνίδιας διαταραχής της όρασης, πρέπει να σταματήσει τη λήψη του Olvion και να συμβουλευτεί άμεσα ιατρό (βλέπε κεφ. 4.3).

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση sildenafil με ριτοναβίρη (βλ. κεφ. 4.5).

Συνιστάται προσοχή, όταν το sildenafil χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν ένα άλφα-αναστολέα, αφού η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωατική υπόταση σε ορισμένα ευπαθή άτομα (βλ. κεφ. 4.5). Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί μέσα σε διάστημα 4 ωρών μετά από τη χορήγηση του sildenafil. Προκειμένου να μειωθεί το ενδεχόμενο εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης, οι ασθενείς πρέπει να είναι αιμοδυναμικά σταθεροποιημένοι στη θεραπεία με άλφα-αναστολείς πριν από την έναρξη θεραπείας με sildenafil. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης χορήγησης του sildenafil στη δόση των 25 mg (βλ. κεφ. 4.2). Επιπλέον, οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς τι να κάνουν σε περίπτωση που εμφανιστούν συμπτώματα ορθοστατικής υπότασης.

Μελέτες με ανθρώπινα αιμοπετάλια υποδεικνύουν ότι το sildenafil ενισχύει την αντισυγκολλητική επίδραση του νιτροπρωσσικού νατρίου in vitro. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την ασφάλεια στη χρήση, όσον αφορά στη χορήγηση του sildenafil σε ασθενείς με προβλήματα αιμορραγίας ή με ενεργό πεπτικό έλκος. Επομένως, το sildenafil πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των αναμενόμενων ωφελειών σε σχέση προς τους πιθανούς κινδύνους.

Το λεπτό υμένιο που επικαλύπτει τα δισκία του Olvion περιέχει λακτόζη. Το Olvion δεν θα πρέπει να χορηγείται σε άνδρες με σπάνιες κληρονομικές δυσανεξίες στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια της Lapp λακτάσης ή δυσασπορόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης.

Δεν ενδείκνυται η χρήση του Olvion από γυναίκες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο sildenafil

Μελέτες in vitro:

Το sildenafil μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο μέσω των ισομορφών 3A4 (κύρια οδός) και 2C9 (δευτερεύουσα οδός) του κυτοχρώματος P450 (CYP). Επομένως, οι αναστολές αυτών των ισοενζύμων μπορεί να μειώσουν την κάθαρση του sildenafil.

Μελέτες in vivo:

Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση των δεδομένων κλινικής δοκιμής έδειξε μία ελάττωση της κάθαρσης του sildenafil όταν συγχωρηγήθηκε με αναστολές του CYP3A4 (όπως κετοконаζόλη, ερυθρομυκίνη, σιμετιδίνη).

Αν και δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτούς τους ασθενείς, όταν το sildenafil χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολές του CYP3A4, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρησιμοποίησης αρχικής δόσης των 25 mg.

Η συγχωρήγηση του αναστολέα της πρωτεάσης του HIV, της ριτοναβίρης, που αποτελεί έναν ισχυρό αναστολέα του κυτοχρώματος P450, σε σταθεροποιημένη κατάσταση (500 mg δύο φορές ημερησίως), με sildenafil (εφάπαξ δόση 100 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια ποσοστιαία αύξηση της C_{max} του sildenafil ίση με 300% (4 φορές μεγαλύτερη) και της AUC του sildenafil στο πλάσμα ίση με 1.000% (11 φορές μεγαλύτερη). Μέσα σε 24 ώρες, τα επίπεδα του sildenafil στο πλάσμα παρέμειναν ίσα με 200 ng/ml περίπου σε σύγκριση με την τιμή των 5 ng/ml περίπου για την περίπτωση που το sildenafil χορηγείται μόνο του. Αυτό συμφωνεί με τις ισχυρές επιδράσεις της ριτοναβίρης σε ένα μεγάλο αριθμό υποστρωμάτων του κυτοχρώματος P450. Το sildenafil δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της ριτοναβίρης. Με βάση αυτά τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα η συγχωρήγηση sildenafil με ριτοναβίρη δεν συνιστάται (βλ. κεφ. 4.4) και σε κάθε περίπτωση η μέγιστη δόση του sildenafil δεν πρέπει να υπερβαίνει σε οποιοσδήποτε συνθήκες τα 25 mg μέσα σε 48 ώρες.

Η συγχωρήγηση του αναστολέα της πρωτεάσης του HIV, της σακουιναβίρης, ενός αναστολέα του CYP3A4, σε σταθεροποιημένη κατάσταση (1200 mg τρεις φορές ημερησίως), με sildenafil (εφάπαξ δόση 100 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια ποσοστιαία αύξηση της C_{max} του sildenafil ίση με 140% και της AUC του sildenafil ίση με 210%. Το sildenafil δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της σακουιναβίρης (βλ. κεφ. 4.2). Ισχυρότεροι αναστολές του CYP3A4, όπως η κετοконаζόλη και η ιτρακοναζόλη αναμένεται να έχουν μεγαλύτερες επιδράσεις.

Όταν μια εφάπαξ δόση 100 mg sildenafil χορηγήθηκε με ερυθρομυκίνη, έναν ειδικό αναστολέα του CYP3A4, σε σταθεροποιημένη κατάσταση (500 mg δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες), υπήρξε μια ποσοστιαία αύξηση της συστηματικής έκθεσης (AUC) στο sildenafil ίση με 182%. Σε φυσιολογικούς υγιείς άρρενες εθελοντές δεν υπήρχε ένδειξη για οποιαδήποτε επίδραση της αζιθρομυκίνης (σε δόση 500 mg ημερησίως για 3 ημέρες) στην AUC, στη C_{max} , στον t_{max} , στη σταθερά του ρυθμού αποβολής και στον χρόνο ημιζωής του sildenafil ή των κυρίων μεταβολιτών του. Η σιμετιδίνη (800 mg), ένας αναστολέας του κυτοχρώματος P450 και μη ειδικός αναστολέας του CYP3A4, προκάλεσε 56% αύξηση των συγκεντρώσεων του sildenafil στο πλάσμα, όταν συγχωρηγήθηκε με sildenafil (50 mg) σε υγιείς εθελοντές.

Ο χυμός grapefruit, είναι ασθενής αναστολέας της μεταβολικής δράσης του CYP3A4 στο τοίχωμα του εντέρου και μπορεί να προκαλέσει ήπιες αυξήσεις των επιπέδων του sildenafil στο πλάσμα.

Χορήγηση απλών δόσεων αντιόξινων (υδροξείδιο του μαγνησίου/υδροξείδιο του αλουμινίου) δεν επηρέασαν την βιοδιαθεσιμότητα του sildenafil.

Αν και δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα, η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση δεν έδειξε κάποια επίδραση στη φαρμακοκινητική του sildenafil, όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με αναστολείς του CYP2C9 (όπως τολβουταμίδη, βαρφαρίνη, φαινυτοΐνη), με αναστολείς του CYP2D6 (όπως εκλεκτικούς αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά), με θειαζΐδη και παρόμοιας δράσης διουρητικά, διουρητικά της αγκύλης και διουρητικά προστατευτικά της απώλειας καλίου, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές ή επαγωγείς μεταβολισμού μέσω του CYP450 (όπως η ριφαμπικίνη και τα βαρβιτουρικά).

Το nicorandil είναι υβριδικός συνδυασμός ενεργοποιητή των διαύλων καλίου και νιτρώδους. Εξαιτίας της νιτρώδους ομάδας που περιέχει έχει πιθανότητα σοβαρής αλληλεπίδρασης με το sildenafil.

Επιδράσεις του sildenafil σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Μελέτες in vitro:

Το sildenafil αποτελεί έναν ασθενή αναστολέα των ισομορφών 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4 (IC₅₀ > 150μM) του κυτοχρώματος P450. Δεδομένου ότι οι μέγιστες συγκεντρώσεις του sildenafil στο πλάσμα, μετά από λήψη των συνιστώμενων δόσεων, είναι ίσες με 1 μM περίπου, δεν είναι πιθανό το *Olivion* να μεταβάλει την κάθαρση των υποστρωμάτων αυτών των ισοενζύμων.

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αφορούν στην αλληλεπίδραση μεταξύ sildenafil και μη ειδικών αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης, όπως η θεοφυλλίνη ή η διπυριδαμόλη.

Μελέτες in vivo:

Σύμφωνα με τη γνωστή επίδραση του στην οδό μονοξειδίου του αζώτου/cGMP (βλ. κεφ. 5.1), το sildenafil έχει αποδειχτεί ότι ενισχύει το υποτασικό αποτέλεσμα των νιτρικών και επομένως αντενδείκνυται η συγχορήγηση του με δότες μονοξειδίου του αζώτου ή νιτρικά σε οποιαδήποτε μορφή (βλ. κεφ. 4.3).

Ταυτόχρονη χορήγηση sildenafil σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με α-αναστολείς, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση συμπτωματικής υπότασης σε ορισμένα ευπαθή άτομα. Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί μέσα σε διάστημα 4 ωρών μετά από τη χορήγηση του sildenafil (βλ. κεφ. 4.2 και 4.4). Σε τρεις συγκεκριμένες μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων, ο άλφα-αναστολέας doxazosin (4 mg και 8 mg) και το sildenafil (25 mg, 50 mg, ή 100 mg) χορηγήθηκαν ταυτόχρονα σε ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία προστάτη (BPH) σταθεροποιημένους σε θεραπεία με doxazosin.

Στον πληθυσμό αυτών των μελετών παρατηρήθηκαν κατά μέσο όρο μειώσεις στην πίεση του αίματος σε ύπτια θέση κατά 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg και 8/4 mm Hg και κατά μέσο όρο επιπλέον μειώσεις στην πίεση του αίματος σε όρθια θέση κατά 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg και 4/5 mm Hg, αντιστοίχως.

Όταν τα sildenafil και doxazosin χορηγήθηκαν ταυτόχρονα σε ασθενείς σταθεροποιημένους σε θεραπεία με doxazosin, υπήρξαν σπάνιες αναφορές ασθενών στους οποίους εμφανίστηκε συμπτωματική ορθοστατική υπόταση. Οι αναφορές συμπεριλάμβαναν ζάλη και καρηβαρία, αλλά όχι συγκοπή.

Δεν βρέθηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις όταν το sildenafil (50 mg) συγχρηγήθηκε με τολβουταμίδη (250 mg) ή βαρφαρίνη (40 mg), οι οποίες μεταβολίζονται από το CYP2C9.

Το sildenafil (50 mg) δεν επιδείνωσε την αύξηση στο χρόνο ροής του αίματος που προκλήθηκε από το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (150 mg).

Το sildenafil (50 mg) δεν ενίσχυσε την υποτασική δράση του οινοπνεύματος σε υγιείς εθελοντές με μέση μέγιστη τιμή οινοπνεύματος στο αίμα ίση με 80 mg/dl.

Η συγκεντρωτική ανάλυση των ακόλουθων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων: διουρητικά, β- αναστολείς, αναστολείς του ΜΕΑ, ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης ΙΙ, αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα (αγγειοδιασταλτικά και αντιυπερτασικά με κεντρική δράση), αναστολείς των αδρενεργικών νευρώνων, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και α-αδρενεργικοί αναστολείς, δεν έδειξε διαφορές στο προφίλ των παρενεργειών σε ασθενείς που έπαιρναν sildenafil σε σύγκριση με αυτούς που βρίσκονταν υπό θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Σε συγκεκριμένη μελέτη αλληλεπίδρασης, στην οποία συγχρηγήθηκε sildenafil (100 mg) μαζί με αμλοδιπίνη σε υπερτασικούς ασθενείς, παρουσιάστηκε μια επιπρόσθετη μείωση της συστολικής πίεσης σε ύπτια θέση κατά 8 mmHg. Η αντίστοιχη επιπρόσθετη μείωση της διαστολικής πίεσης σε ύπτια θέση ήταν 7 mmHg. Αυτές οι επιπρόσθετες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης ήταν παρόμοιου βαθμού με αυτές που παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε το sildenafil ως μονοθεραπεία σε υγιείς εθελοντές (βλ. κεφ. 5.1).

Το sildenafil (100 mg) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική σε σταθεροποιημένη κατάσταση των αναστολέων της πρωτεάσης του HIV, της σακουιναβίρης και της ριτοναβίρης, οι οποίοι αποτελούν υποστρώματα του CYP3A4.

4.6 Γονιμότητα, Κύηση και γαλουχία

Το Olvion δεν ενδείκνυται για χρήση στις γυναίκες.

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και κουνέλια, μετά από χορήγηση sildenafil από το στόμα, δεν παρουσιάστηκαν σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Καθώς έχουν αναφερθεί ζάλη και διαταραχές της όρασης σε κλινικές δοκιμές με sildenafil, οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν την αντίδρασή τους στο Olvion, πριν οδηγήσουν ή χειριστούν μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το προφίλ ασφαλείας του Olvion βασίζεται σε 8691 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα σε 67, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές μελέτες. Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς υπό θεραπεία με sildenafil, ήταν κεφαλαλγία, έξαψη, δυσπεψία, οφθαλμικές διαταραχές, ρινική συμφόρηση, ζάλη και οπτική χρωματική παραμόρφωση.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά έχουν συγκεντρωθεί, καλύπτοντας μία περίοδο >9 χρόνια, κατ' εκτίμηση. Επειδή δεν αναφέρονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Κάτοχο Αδείας Κυκλοφορίας και δε συμπεριλαμβάνονται όλες στη βάση δεδομένων ασφαλείας, οι συχνότητες αυτών των συμβαμάτων δεν μπορούν να καθοριστούν με αξιοπιστία.

Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα (πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες (≥ 10.000 έως $< 1/1.000$), όλες οι κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, με επίπτωση μεγαλύτερη από αυτή του εικονικού φαρμάκου.

Επιπρόσθετα, καταγράφονται ως μη γνωστές, οι συχνότητες των κλινικώς σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με φθίνουσα σειρά σημαντικότητας.

Πίνακας 1: Κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με επίπτωση μεγαλύτερη απ' ότι το εικονικό φάρμακο σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, καθώς και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
Συχνές	Ζάλη
Όχι συχνές	Υπνηλία, Υπαισθησία
Σπάνιες	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Συγκοπή
Μη γνωστές	Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, Επιληπτική κρίση, Υποτροπή
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές	Οπτικές διαταραχές, Οπτική χρωματική παραμόρφωση
Όχι συχνές	Διαταραχές του επιπεφυκότα, Οφθαλμικές διαταραχές, Διαταραχές δακρύρροιας, Άλλες Οφθαλμικές Διαταραχές
Μη γνωστές	Μη αρτηριτιδική πρόσθια ισχαιμική αμφιβληστροειδοπάθεια (NAION), απόφραξη των αμφιβληστροειδικών αγγείων, έλλειμμα οπτικού πεδίου
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές	Τιγγος, Εμβοές
Σπάνιες	Κώφωση*
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Έξαψη
Σπάνιες	Υπέρταση, Υπόταση
Καρδιακές Διαταραχές	
Όχι συχνές	Αίσθημα παλμών, Ταχυκαρδία
Σπάνιες	Έμφραγμα μυοκαρδίου, Κολπική μαρμαρυγή
Μη γνωστές	Κοιλιακή αρρυθμία, Ασταθής στηθάγχη, Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Συχνές	Ρινική συμφόρηση
Σπάνιες	Επίσταξη
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Δυσπεψία
Όχι συχνές	Έμετος, Ναυτία, Ξηροστομία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Όχι συχνές	Δερματικό εξάνθημα	
Μη γνωστές	Σύνδρομο Stevens-Johnson, Επιδερμική Νεκρόλυση	Τοξική
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Όχι συχνές	Μυαλγία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		
Μη γνωστές	Πριαπισμός, Παρατεταμένη στύση	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
Όχι συχνές	Θωρακικό άλγος, Κόπωση	
Παρακλινικές εξετάσεις		
Όχι συχνές	Αυξημένος καρδιακός ρυθμός	

* Διαταραχές του ωτός: Αιφνίδια κώφωση. Αιφνίδια μείωση ή απώλεια ακοής έχει αναφερθεί σε ένα μικρό αριθμό περιστατικών μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά και σε κλινικές μελέτες με τη χρήση όλων των αναστολέων φωσφωδιεστεράσης τύπου 5, συμπεριλαμβανομένου του sildenafil.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε μελέτες εφάπαξ δόσεων έως 800 mg, με εθελοντές, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με χορήγηση χαμηλότερων δόσεων, αλλά οι συχνότητες εμφάνισης και η σοβαρότητα τους ήταν αυξημένες. Δόσεις των 200 mg δεν αύξησαν την αποτελεσματικότητα αλλά αυξήθηκε η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών (κεφαλαλγία, έξαψη, ζάλη, δυσπεψία, ρινική συμφόρηση, διαταραχές της όρασης).

Σε περιπτώσεις λήψης υπερβολικής δόσης, πρέπει να εφαρμόζονται τα απαιτούμενα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα. Ο τεχνητός νεφρός δεν αναμένεται να επιταχύνει την απέκκριση του φαρμάκου, γιατί το sildenafil δεσμεύεται σε υψηλό ποσοστό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και δεν αποβάλλεται με τα ούρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της δυσλειτουργίας στύσης, κωδικός ATC: G04B E03

Το sildenafil αποτελεί μία από του στόματος θεραπεία για τη δυσλειτουργία στύσης. Σε φυσιολογικές συνθήκες, δηλαδή σε κατάσταση σεξουαλικής διέγερσης, αποκαθιστά την ανεπαρκή στύση αυξάνοντας τη ροή του αίματος στο πέος.

Ο φυσιολογικός μηχανισμός που είναι υπεύθυνος για τη στύση του πέους περιλαμβάνει την απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου (NO) στα σηραγγώδη σώματα κατά τα διάρκεια της σεξουαλικής διέγερσης. Στη συνέχεια, το NO ενεργοποιεί το ένζυμο γουανυλική κυκλάση με αποτέλεσμα να αυξάνονται τα επίπεδα της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) και να προκαλείται χαλάρωση των λείων μυών στο σηραγγώδες σώμα επιτρέποντας την εισροή του αίματος.

Το sildenafil αποτελεί έναν ισχυρό και εκλεκτικό αναστολέα της cGMP εξειδικευμένης φωσφωδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5) στο σηραγγώδες σώμα, όπου η PDE5 είναι υπεύθυνη για την αποικοδόμηση της cGMP. Η δράση του sildenafil επί της στύσης είναι περιφερική. Το sildenafil δεν έχει άμεση χαλαρωτική επίδραση σε ιστό που απομονώθηκε από σηραγγώδες σώμα, αλλά ενισχύει σε μεγάλο βαθμό τη χαλαρωτική επίδραση του NO σε αυτό τον ιστό. Όταν η οδός NO/cGMP ενεργοποιείται, όπως συμβαίνει με τη σεξουαλική διέγερση, η αναστολή της PDE5 από το sildenafil έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της cGMP στο

σηραγγώδες σώμα. Επομένως, προκειμένου το sildenafil να παράγει τα προσδοκώμενα φαρμακολογικά του αποτελέσματα, απαιτείται σεξουαλική διέγερση.

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι το sildenafil δρα εκλεκτικά ως προς την PDE5, η οποία εμπλέκεται στη διαδικασία της στύσης. Η επίδρασή του στην PDE5 είναι περισσότερο ισχυρή σε σχέση με άλλες γνωστές φωσφοδιεστεράσες. Παρουσιάζει 10 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα ως προς την PDE6, που συμμετέχει στην μεταβολική οδό της φωτομετατροπής στον αμφιβληστροειδή. Στις μέγιστες συνιστώμενες δόσεις εμφανίζεται 80 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα ως προς την PDE1 και μεγαλύτερη από 700 φορές ως προς τις PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 και 11. Ειδικότερα, το sildenafil παρουσιάζει μεγαλύτερη από 4.000 φορές εκλεκτικότητα ως προς την PDE5 σε σχέση με την PDE3, την cAMP-εξειδικευμένη ισομορφή της φωσφοδιεστεράσης, που συμμετέχει στον έλεγχο της καρδιακής συσπαστικότητας.

Δύο κλινικές μελέτες σχεδιάστηκαν ειδικά για να αξιολογήσουν το χρονικό διάστημα, μετά τη χορήγηση δόσης, κατά τη διάρκεια του οποίου το sildenafil μπορούσε να προκαλέσει στύση σε ανταπόκριση σεξουαλικής διέγερσης. Σε μια μελέτη κατά την οποία χρησιμοποιήθηκε πληθυσμογραφία του πέους (RigiScan) σε ασθενείς σε κατάσταση νηστείας, ο διάμεσος χρόνος έναρξης για όσους απέκτησαν στύση με 60% σκληρότητα (ικανοποιητική για σεξουαλική επαφή) ήταν 25 λεπτά (διακύμανση 12-37 λεπτά) μετά τη χορήγηση του sildenafil. Σε μία διαφορετική RigiScan μελέτη 4-5 ώρες μετά τη δόση, το sildenafil ήταν ακόμη ικανό να προκαλεί στύση σε ανταπόκριση σεξουαλικής διέγερσης.

Το sildenafil προκαλεί μικρές και παροδικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης, οι οποίες, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, δεν εμφανίζονται ως κλινικές εκδηλώσεις. Η μέση μέγιστη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση μετά από 100 mg δόση sildenafil από το στόμα ήταν 8,4 mmHg. Η αντίστοιχη μεταβολή στη διαστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση ήταν 5,5 mmHg. Οι μειώσεις αυτές στην αρτηριακή πίεση είναι συμβατές με την αγγειοδιασταλτική επίδραση του sildenafil πιθανά λόγω των αυξημένων cGMP επιπέδων στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων.

Εφάπαξ δόσεις έως 100 mg sildenafil, από το στόμα, σε υγιείς εθελοντές δεν είχαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στο ΗΚΓ.

Σε μία μελέτη των αιμοδυναμικών αποτελεσμάτων μίας εφάπαξ από του στόματος δόσης 100 mg sildenafil σε 14 ασθενείς με σοβαρή νόσο των στεφανιαίων αγγείων (CAD) (>70% στένωση τουλάχιστον μίας στεφανιαίας αρτηρίας), η μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση σε κατάσταση ηρεμίας μειώθηκε κατά 7% και 6% αντίστοιχα, συγκριτικά με τις τιμές αναφοράς. Η μέση πνευμονική συστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 9%. Το sildenafil δεν έδειξε καμία επίδραση στην καρδιακή παροχή, και δεν επηρέασε δυσμενώς την ροή του αίματος διαμέσου των στενωμένων στεφανιαίων αρτηριών.

Δεν αποδείχτηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στον χρόνο μέχρι την εμφάνιση στηθαγικών συμπτωμάτων με το sildenafil, όταν συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη άσκησης σε 144 ασθενείς με δυσλειτουργία στύσης και χρόνια σταθερή στηθάγχη, οι οποίοι λάμβαναν τη συνήθη αντιστηθαγική τους φαρμακοθεραπεία (εκτός από νιτρικά).

Ήπιες και παροδικές διαφορές στην αντίληψη των χρωμάτων (μπλε/ πράσινο) ανιχνεύτηκαν σε κάποιους ασθενείς χρησιμοποιώντας το Farnsworth-Munsell 100 hue test μία ώρα μετά από χορήγηση μίας δόσης 100 mg, ενώ καμία επίδραση δεν ήταν ανιχνεύσιμη δύο ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Ο πιθανολογούμενος μηχανισμός αυτής της διαταραχής στην αντίληψη των χρωμάτων σχετίζεται με αναστολή του PDE6, το οποίο εμπλέκεται στις αλυσιδωτές αντιδράσεις φωτομετατροπής στον αμφιβληστροειδή. Το sildenafil δεν επηρεάζει την οπτική οξύτητα και την ευαισθησία αντίθεσης. Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με μικρό πληθυσμό ασθενών με τεκμηριωμένη πρόωμη εκφύλιση της ωχράς κηλίδας που σχετίζεται με την ηλικία (9 άτομα), το sildenafil (εφάπαξ δόση 100 mg) δεν εμφάνισε σημαντικές μεταβολές στις

οφθαλμολογικές εξετάσεις που διενεργήθηκαν (οπτική οξύτητα, Amsler grid, διάκριση των χρωμάτων σε προσομοίωση των φαναριών κυκλοφορίας, περιμετρία Humphrey και φωτοστρές). Δεν διαπιστώθηκαν επιδράσεις στην κινητικότητα ή τη μορφολογία του σπέρματος μετά από χορήγηση, από το στόμα, απλών δόσεων 100 mg sildenafil σε υγιείς εθελοντές.

Πρόσθετες πληροφορίες από κλινικές δοκιμές

Σε κλινικές δοκιμές το sildenafil χορηγήθηκε σε περισσότερους από 8000 ασθενείς ηλικίας 19 – 87 ετών. Οι ακόλουθες ομάδες ασθενών αντιπροσωπεύτηκαν: ηλικιωμένοι (19,9%), ασθενείς με υπέρταση (30,9%), με σακχαρώδη διαβήτη (20,3%), με ισχαιμική καρδιακή νόσο (5,8%), με υπερλιπιδαιμία (19,8%), με τραυματισμό του νωτιαίου μυελού (0,6%), με κατάθλιψη (5,2%), με διουρηθρική προστατεκτομή (3,7%), με ριζική προστατεκτομή (3,3%). Οι ακόλουθες ομάδες ασθενών αντιπροσωπεύτηκαν ανεπαρκώς ή αποκλείστηκαν τελείως από τις κλινικές δοκιμές: ασθενείς που χειρουργήθηκαν για παθήσεις της πυέλου, ασθενείς μετά από ακτινοθεραπεία, ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική διαταραχή και ασθενείς με ορισμένες καρδιαγγειακές καταστάσεις (βλ. κεφ. 4.3).

Σε μελέτες με σταθερή δόση, τα ποσοστά των ασθενών που ανέφεραν ότι η θεραπεία βελτίωσε την στύση τους ήταν 62% (25 mg), 74% (50 mg) και 82% (100 mg) σε σύγκριση με το 25% για τους ασθενείς που έπαιρναν το εικονικό φάρμακο. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία και έπαιρναν sildenafil ήταν χαμηλό και παρόμοιο με το αντίστοιχο ποσοστό στους ασθενείς που έπαιρναν εικονικό φάρμακο.

Στο σύνολο των κλινικών δοκιμών, τα ποσοστά των ασθενών που ανέφεραν βελτίωση από τη θεραπεία με το sildenafil ήταν:

σε ψυχογενή δυσλειτουργία στύσης το 84%, σε μεικτή δυσλειτουργία στύσης το 77%, σε οργανική δυσλειτουργία στύσης το 68%, σε ηλικιωμένους ασθενείς το 67%, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη το 59%, σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο το 69%, σε ασθενείς με υπέρταση το 68%, σε ασθενείς με διουρηθρική προστατεκτομή το 61%, σε ασθενείς με ριζική προστατεκτομή το 43%, σε ασθενείς με τραυματισμό του νωτιαίου μυελού το 83%, σε ασθενείς με κατάθλιψη το 75%. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του sildenafil διατηρήθηκε σταθερή κατά τη διάρκεια μακροχρόνιων μελετών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση:

Το sildenafil απορροφάται ταχέως. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 30 με 120 λεπτά (διάμεσος χρόνος 60 λεπτά) μετά από χορήγηση από το στόμα, σε κατάσταση νηστείας. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα, μετά από χορήγηση από το στόμα, είναι 41% (με διακύμανση από 25-63%). Μετά από χορήγηση sildenafil από το στόμα, η AUC και η C_{max} αυξάνουν ανάλογα με τη δόση σε όλο το συνιστώμενο φάσμα δόσης (25-100 mg).

Όταν το sildenafil λαμβάνεται μαζί με το γεύμα, ο βαθμός απορρόφησης είναι μειωμένος, με μέση καθυστέρηση του t_{max} ίση προς 60 λεπτά και μέση μείωση της C_{max} ίση προς 29%.

Κατανομή:

Ο μέσος όγκος κατανομής (V_d) του sildenafil σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 105 l, γεγονός που φανερώνει κατανομή του στους ιστούς. Μετά από εφάπαξ δόση 100 mg, από το στόμα, η μέση μέγιστη συνολική συγκέντρωση του sildenafil στο πλάσμα είναι περίπου 440 ng/ml (CV 40%). Καθώς το sildenafil (και ο κύριος μεταβολίτης του στην κυκλοφορία, ο N-απομεθυλωμένος μεταβολίτης) δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό ίσο με 96%, αυτό έχει ως αποτέλεσμα η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα του ελεύθερου sildenafil να είναι 18 ng/ml (38 nM). Η δέσμευση από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ανεξάρτητη από τις συνολικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου.

Σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν sildenafil (100 mg εφάπαξ δόση), ποσοστό μικρότερο από το 0,0002% (μέσος όρος 188 ng) της χορηγηθείσας δόσης βρέθηκε στο σπερματικό υγρό 90 λεπτά μετά τη δόση.

Μεταβολισμός:

Το sildenafil απομακρύνεται κυρίως μέσω των ισοενζύμων των ηπατικών μικροσωμάτων CYP3A4 (κύρια οδός) και CYP2C9 (δευτερεύουσα οδός). Ο κύριος μεταβολίτης του sildenafil στη κυκλοφορία προέρχεται από την N-απομεθυλίωσή του. Ο μεταβολίτης αυτός έχει εκλεκτικότητα ως προς τις φωσφοδιεστεράσες ανάλογη αυτής του sildenafil και παρουσιάζει περίπου 50% δραστηριότητα, *in vitro*, ως προς την PDE5, σε σχέση με την αρχική ένωση. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτού του μεταβολίτη αποτελούν το 40% περίπου των συγκεντρώσεων που παρατηρήθηκαν για το sildenafil. Ο N-απομεθυλωμένος μεταβολίτης μεταβολίζεται περαιτέρω, με τελικό χρόνο ημιζωής 4 ώρες περίπου.

Αποβολή:

Η ολική κάθαρση του sildenafil από το σώμα είναι ίση με 41 l/h με επακόλουθο τελικό χρόνο ημιζωής ίσο με 3 – 5 ώρες. Μετά από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση, το sildenafil απεκκρίνεται με τη μορφή μεταβολιτών κυρίως στα κόπρανα (περίπου το 80% της δόσης που χορηγήθηκε από το στόμα) και σε μικρότερο βαθμό στα ούρα (περίπου το 13% της δόσης που χορηγήθηκε από το στόμα).

Φαρμακοκινητικά στοιχεία σε ειδικές ομάδες ασθενών

Ηλικιωμένοι:

Υγιείς ηλικιωμένοι εθελοντές (65 ετών και άνω) εμφάνισαν μειωμένη κάθαρση του sildenafil, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κατά 90% περίπου υψηλότερων συγκεντρώσεων του sildenafil και του ενεργού N-απομεθυλωμένου μεταβολίτη του στο πλάσμα σε σύγκριση με εκείνες που εμφανίζονται σε νεότερους υγιείς εθελοντές (18-45 ετών). Λόγω διαφορών στο βαθμό δέσμευσης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, που οφείλονται στην ηλικία, η αντίστοιχη αύξηση στη συγκέντρωση του ελεύθερου sildenafil στο πλάσμα ήταν περίπου 40%.

Νεφρική ανεπάρκεια:

Σε εθελοντές με ήπιου έως μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης = 30 – 80 ml/min), η φαρμακοκινητική του sildenafil δεν μεταβλήθηκε μετά από χορήγηση μιας εφάπαξ από το στόμα δόσης των 50 mg. Η μέση AUC και C_{max} του N-απομεθυλωμένου μεταβολίτη αυξήθηκε κατά 126% και 73% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους εθελοντές της ίδιας ηλικίας χωρίς νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, λόγω της υψηλής διακύμανσης μεταξύ των ατόμων που μελετήθηκαν, οι διαφορές αυτές δεν είναι στατιστικά σημαντικές. Σε εθελοντές με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), η κάθαρση του sildenafil ήταν μειωμένη και είχε ως αποτέλεσμα μέση αύξηση των AUC και C_{max} ίση με 100% και 88% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους εθελοντές ίδιας ηλικίας χωρίς νεφρική ανεπάρκεια. Επιπλέον, οι τιμές AUC και C_{max} για τον N-απομεθυλωμένο μεταβολίτη αυξήθηκαν σημαντικά και ήταν ίσες με 79% και 200% αντίστοιχα.

Ηπατική ανεπάρκεια:

Σε εθελοντές με ήπιου έως μέτριου βαθμού κίρρωση του ήπατος (Child-Pugh A & B), η κάθαρση του sildenafil ήταν μειωμένη και είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της AUC (84%) και της C_{max} (47%) σε σύγκριση με τους εθελοντές της ίδιας ηλικίας χωρίς ηπατική ανεπάρκεια. Η φαρμακοκινητική του sildenafil σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας δεν έχει μελετηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
όξινο φωσφορικό ασβέστιο (άνυδρο)
νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη
στεατικό μαγνήσιο
υπρομελλόζη
διοξείδιο του τιτανίου (E171)
λακτόζη
τριακετίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες PVC/αλουμινίου σε κουτιά των 2, 4, 8 ή 12 δισκίων.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MEDOCHEMIE HELLAS A.E
Παστέρ 6, Τ.Κ. 11521, ΑΘΗΝΑ
ΤΗΛ. 210 – 6413160

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Συμπληρώνεται εθνικά]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Συμπληρώνεται εθνικά]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

26 Μαΐου 2011