

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

STRONDEM 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
STRONDEM 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
STRONDEM 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει κιτρική σιλντεναφίλη, ισοδύναμη με 25, 50 ή 100 mg σιλντεναφίλης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

STRONDEM 25 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 1,86 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

STRONDEM 50 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 3,72 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

STRONDEM 100 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 7,44 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

STRONDEM 25 mg δισκία

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 25 mg είναι μπλε χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα, και φέρουν χαραγμένο το “124” στη μία πλευρά και το “J” στην άλλη πλευρά.

STRONDEM 50 mg δισκία

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 50 mg είναι μπλε χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα, με εγκοπή, και φέρουν χαραγμένο το “125” στη μία πλευρά και το “J” στην άλλη πλευρά με την εγκοπή. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

STRONDEM 100 mg δισκία

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 100 mg είναι μπλε χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα, με εγκοπή, και φέρουν χαραγμένο το “126” στη μία πλευρά και το “J” στην άλλη πλευρά με την εγκοπή. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το STRONDEM ενδείκνυται για ενήλικες άνδρες με στυτική δυσλειτουργία, η οποία είναι η ανικανότητα επίτευξης ή διατήρησης μίας επαρκούς στύσης για ικανοποιητική σεξουαλική δραστηριότητα.

Για να είναι αποτελεσματικό το STRONDEM πρέπει να υπάρχει σεξουαλική διέγερση.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Δοσολογία

#### *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 ανεκτικότητα προς το φάρμακο. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 100 mg. Η μέγιστη συνιστώμενη συχνότητα λήψης του φαρμάκου είναι μία φορά την ημέρα. Εάν το STRONDEM λαμβάνεται μαζί με τροφή, η έναρξη της δράσης του μπορεί να καθυστερήσει σε σχέση με την κατάσταση νηστείας (βλ. παράγραφο 5.2).

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Η συνιστώμενη δοσολογία, που περιγράφεται στο «Χρήση στους ενήλικες», ισχύει και για ασθενείς με ήπιο έως μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης = 30 - 80 mL/min).

Δεδομένου ότι η κάθαρση της σιλντεναφίλης είναι μειωμένη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min), θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης δόσης 25 mg. Με βάση την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα, η δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά στα 50 mg έως και τα 100 mg, όπως είναι απαραίτητο.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεδομένου ότι η κάθαρση της σιλντεναφίλης είναι μειωμένη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (π.χ. κίρρωση), θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης δόσης 25 mg. Με βάση την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα, η δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά στα 50 mg έως και τα 100 mg, όπου είναι απαραίτητο.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το STRONDEM δεν ενδείκνυται σε άτομα κάτω των 18 ετών.

#### Χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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

Προκειμένου να μειωθεί το ενδεχόμενο εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με α-αδρενεργικούς αποκλειστές, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σταθεροποιημένοι στη θεραπεία με α-αδρενεργικούς αποκλειστές, πριν από την έναρξη θεραπείας με σιλντεναφίλη. Επιπλέον, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης

χορήγησης της σιλντεναφίλης στη δόση των 25 mg (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

#### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σύμφωνα με τις γνωστές επιδράσεις της επί της μεταβολικής οδού του μονοξειδίου του αζώτου/κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) (βλ. παράγραφο 5.1), έχει δειχθεί ότι η σιλντεναφίλη ενισχύει τις υποτασικές δράσεις των νιτρωδών, και επομένως αντενδείκνυται η συγχορήγησή της με δότες μονοξειδίου του αζώτου (όπως το νιτρώδες αμύλιο) ή τα νιτρώδη σε οποιαδήποτε μορφή.

Η συγχορήγηση των αναστολέων PDE5, συμπεριλαμβανομένης της σιλντεναφίλης, με διεγέρτες γουανυλικής κυκλάσης, όπως η ριοσιγουάτη, αντενδείκνυται διότι ενδέχεται να οδηγήσει σε υπόταση με κλινική συμπτωματολογία (βλέπε παράγραφο 4.5).

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

Το STRONDEM\_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 (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ασφάλεια της σιλντεναφίλης δεν έχει μελετηθεί στις ακόλουθες υποκατηγορίες ασθενών και επομένως αντενδείκνυται η χρήση της σε: σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, υπόταση (αρτηριακή πίεση < 90/50 mmHg), πρόσφατο ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου και γνωστές κληρονομικές, εκφυλιστικές αμφιβληστροειδοπάθειες, όπως η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (μία μειονότητα των ασθενών αυτών παρουσιάζουν γενετικές διαταραχές των αμφιβληστροειδικών φωσφοδιεστερασών).

### **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 στυτική δυσλειτουργία και να καθοριστούν τα πιθανά υποκείμενα αίτια, πριν εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής.

#### Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου

Πριν την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας για τη στυτική δυσλειτουργία, ο γιατρός πρέπει να κάνει εκτίμηση της καρδιαγγειακής κατάστασης του ασθενούς, δεδομένου ότι η σεξουαλική δραστηριότητα συσχετίζεται με ένα βαθμό καρδιαγγειακού κινδύνου. Η σιλντεναφίλη παρουσιάζει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες, που προκαλούν ήπια και παροδική μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 5.1). Πριν τη συνταγογράφηση της σιλντεναφίλης, ο γιατρός πρέπει να εξετάζει με προσοχή εάν οι ασθενείς του με

ορισμένες υποκείμενες νόσους θα μπορούσαν να επηρεασθούν δυσμενώς από τις αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις του φαρμάκου, και ιδιαίτερα σε συσχετισμό με τη 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 δυσλειτουργία αυτόνομου ελέγχου της αρτηριακής πίεσης.

Το STRONDEM ενισχύει το υποτασικό αποτέλεσμα των νιτρωδών (βλ. παράγραφο 4.3).

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά αναφέρθηκαν σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάντα συσχετιζόμενα με ταυτόχρονη χρήση του STRONDEM, συμπεριλαμβανομένων εμφράγματος του μυοκαρδίου, ασταθούς στηθάγχης, αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, κοιλιακής αρρυθμίας, αγγειακής εγκεφαλικής αιμορραγίας, παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, 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 λίγο μετά από αυτή, και μερικά αναφέρθηκε ότι συνέβησαν λίγο μετά τη χρήση του STRONDEM, χωρίς σεξουαλική δραστηριότητα. Δεν είναι δυνατόν να προσδιορισθεί εάν τα συμβάντα αυτά συσχετίζονται άμεσα με τους παράγοντες αυτούς ή με άλλους παράγοντες.

#### Πριαπισμός

Τα φάρμακα για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της σιλντεναφίλης, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με ανατομικές δυσμορφίες του πέους (όπως γωνίωση, ίνωση των σηραγγωδών σωμάτων ή νόσο του Peyronie) ή σε ασθενείς που η κατάστασή τους μπορεί να προδιαθέτει για πριαπισμό (όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία, το πολλαπλούν μυέλωμα ή η λευχαιμία).

Έχουν αναφερθεί παρατεταμένες στύσεις και πριαπισμός με τη χρήση σιλντεναφίλης κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Σε περίπτωση που μία στύση διαρκεί για διάστημα μεγαλύτερο των 4 ωρών, ο ασθενής θα πρέπει να αναζητήσει άμεση ιατρική βοήθεια. Εάν ο πριαπισμός δεν θεραπευτεί άμεσα, ενδέχεται να προκληθεί βλάβη των ιστών του πέους και μόνιμη απώλεια της σεξουαλικής ικανότητας.

#### Ταυτόχρονη χρήση με άλλους αναστολείς PDE5 ή άλλες θεραπείες της δυσλειτουργίας στύσης

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σιλντεναφίλης, σε συνδυασμό με άλλους Αναστολείς PDE5 ή άλλες θεραπείες για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) που περιέχουν σιλντεναφίλη (REVATIO) ή άλλες μεθόδους θεραπείας της στυτικής δυσλειτουργίας, δεν έχουν μελετηθεί. Κατά συνέπεια η χρήση τέτοιων συνδυασμών δεν συνιστάται.

#### Επιδράσεις στην όραση

Έχουν αναφερθεί, αυθόρμητα, περιπτώσεις διαταραχών της όρασης με τη χορήγηση της σιλντεναφίλης και άλλων αναστολέων της PDE5 (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν αναφερθεί, αυθόρμητα και σε μια μελέτη παρατήρησης, περιπτώσεις μη αρτηριτιδικής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας, μιας σπάνιας κατάστασης, με τη χορήγηση της σιλντεναφίλης και άλλων αναστολέων της PDE5 (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει

να ενημερώνονται ότι σε περίπτωση αιφνίδιας διαταραχής της όρασης, πρέπει να σταματήσουν τη λήψη του STRONDEM και να συμβουλευτούν άμεσα γιατρό (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Ταυτόχρονη χρήση με ριτοναβίρη

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση σιλντεναφίλης με ριτοναβίρη (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Ταυτόχρονη χρήση με α-αδρενεργικούς αποκλειστές

Συνιστάται προσοχή, όταν η σιλντεναφίλη χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν α-αδρενεργικό αποκλειστή, αφού η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματική υπόταση σε ορισμένα ευπαθή άτομα (βλ. παράγραφο 4.5). Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί μέσα σε διάστημα 4 ωρών μετά από τη χορήγηση της σιλντεναφίλης. Προκειμένου να μειωθεί το ενδεχόμενο εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης, οι ασθενείς πρέπει να είναι αιμοδυναμικά σταθεροποιημένοι στη θεραπεία με α-αδρενεργικό αποκλειστή πριν από την έναρξη θεραπείας με σιλντεναφίλη. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης χορήγησης της σιλντεναφίλης στη δόση των 25 mg (βλ. παράγραφο 4.2).

Επιπλέον, οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς για το τι πρέπει να κάνουν σε περίπτωση που εμφανιστούν συμπτώματα ορθοστατικής υπότασης.

#### Επίδραση στην αιμορραγία

Μελέτες με ανθρώπινα αιμοπετάλια υποδεικνύουν ότι η σιλντεναφίλη ενισχύει την αντισυγκολλητική επίδραση του νιτροπρωσσικού νατρίου *in vitro*. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την ασφάλεια χορήγησης της σιλντεναφίλης σε ασθενείς με αιμορραγικές παθήσεις ή με ενεργό πεπτικό έλκος. Επομένως, η σιλντεναφίλη 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 το δισκίο περιέχει λακτόζη. Το STRONDEM δεν θα πρέπει να χορηγείται σε άνδρες με σπάνιες κληρονομικές δυσανεξίες στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια της Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης.

#### Γυναίκες

Δεν ενδείκνυται η χρήση του STRONDEM από γυναίκες.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη σιλντεναφίλη

##### *Μελέτες in vitro*

Η σιλντεναφίλη 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 της σιλντεναφίλης και οι επαγωγείς αυτών των ισοενζύμων μπορεί να αυξήσουν την κάθαρση της σιλντεναφίλης.

##### *Μελέτες in vivo*

Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση των δεδομένων κλινικής δοκιμής έδειξε μία ελάττωση της κάθαρσης της σιλντεναφίλης όταν συγχορηγήθηκε με αναστολές του CYP3A4 (όπως κετοконаζόλη, ερυθρομυκίνη, σιμετιδίνη). Αν και δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτούς τους ασθενείς, όταν η

σιλντεναφίλη χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολείς του CYP3A4, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρησιμοποίησης αρχικής δόσης των 25 mg.

Η συγχορήγηση του αναστολέα της πρωτεάσης του HIV, ριτοναβίρης, η οποία αποτελεί έναν ισχυρό αναστολέα του κυτοχρώματος P450, σε σταθεροποιημένη κατάσταση (500 mg δύο φορές ημερησίως) με σιλντεναφίλη (εφάπαξ δόση 100 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια ποσοστιαία αύξηση της C<sub>max</sub> της σιλντεναφίλης ίση με 300% (4 φορές μεγαλύτερη) και της AUC της σιλντεναφίλης στο πλάσμα ίση με 1.000% (11 φορές μεγαλύτερη). Μέσα σε 24 ώρες, τα επίπεδα της σιλντεναφίλης στο πλάσμα παρέμειναν ίσα με 200 ng/mL περίπου, σε σύγκριση με την τιμή των 5 ng/ml περίπου, όταν η σιλντεναφίλη χορηγείται μόνη της. Αυτό συμφωνεί με τις ισχυρές επιδράσεις της ριτοναβίρης σε ένα μεγάλο αριθμό υποστρωμάτων του κυτοχρώματος P450. Η σιλντεναφίλη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της ριτοναβίρης. Με βάση αυτά τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα, η συγχορήγηση σιλντεναφίλης με ριτοναβίρη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4) και σε κάθε περίπτωση η μέγιστη δόση της σιλντεναφίλης δεν πρέπει να υπερβαίνει σε οποιοδήποτε συνθήκες τα 25 mg μέσα σε 48 ώρες.

Η συγχορήγηση του αναστολέα της πρωτεάσης του HIV, σακουιναβίρης, ενός αναστολέα του CYP3A4, σε σταθεροποιημένη κατάσταση (1.200 mg τρεις φορές ημερησίως) με σιλντεναφίλη (εφάπαξ δόση 100 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια ποσοστιαία αύξηση της C<sub>max</sub> της σιλντεναφίλης ίση με 140% και της AUC της σιλντεναφίλης ίση με 210%. Η σιλντεναφίλη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της σακουιναβίρης (βλ. παράγραφο 4.2). Ισχυρότεροι αναστολείς του CYP3A4, όπως η κετοκοναζόλη και η ιτρακοναζόλη, αναμένεται να έχουν μεγαλύτερες επιδράσεις.

Όταν μια εφάπαξ δόση 100 mg σιλντεναφίλης χορηγήθηκε με ερυθρομυκίνη, έναν μέτριας ισχύος αναστολέα του CYP3A4, σε σταθεροποιημένη κατάσταση (500 mg δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες), υπήρξε 182% αύξηση της συστηματικής έκθεσης (AUC) στη σιλντεναφίλη. 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<sub>max</sub>, στον t<sub>max</sub>, στη σταθερά του ρυθμού αποβολής και στον χρόνο ημιζωής της σιλντεναφίλης ή των κυρίων μεταβολιτών της. Η σιμετιδίνη (800 mg), ένας αναστολέας του κυτοχρώματος P450 και μη ειδικός αναστολέας του CYP3A4, προκάλεσε 56% αύξηση των συγκεντρώσεων της σιλντεναφίλης στο πλάσμα, όταν συγχορηγήθηκε με σιλντεναφίλη (50 mg) σε υγιείς εθελοντές.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ είναι ασθενής αναστολέας του μεταβολισμού του CYP3A4 στο τοίχωμα του εντέρου και μπορεί να προκαλέσει ήπιες αυξήσεις των επιπέδων της σιλντεναφίλης στο πλάσμα.

Χορήγηση εφάπαξ δόσεων αντιόξινων (υδροξείδιο του μαγνησίου/υδροξείδιο του αλουμινίου) δεν επηρέασαν τη βιοδιαθεσιμότητα της σιλντεναφίλης.

Αν και δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα, η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση δεν έδειξε κάποια επίδραση στη φαρμακοκινητική της σιλντεναφίλης, όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με αναστολείς του CYP2C9 (όπως τολβουταμίδη, βαρφαρίνη, φαινυτοΐνη), αναστολείς του CYP2D6 (όπως εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά), θειαζίδη και παρόμοιας δράσης διουρητικά, διουρητικά της αγκύλης και καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της

αγγειοτασίνης, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές ή επαγωγείς μεταβολισμού μέσω του CYP450 (όπως η ριφαμπικίνη, τα βαρβιτουρικά). Σε μία μελέτη σε υγιείς άρρηνες εθελοντές, η συγχορήγηση του ανταγωνιστή της ενδοθελίνης, της βοσεντάνης (ενός επαγωγέα του CYP3A4 [μέτριας ισχύος], του CYP2C9 και πιθανόν του CYP2C19) σε σταθεροποιημένη κατάσταση (125 mg δύο φορές ημερησίως) με σιλντεναφίλη σε σταθεροποιημένη κατάσταση (80 mg τρεις φορές ημερησίως) είχε ως αποτέλεσμα μία μείωση της AUC και  $C_{max}$  της σιλντεναφίλης, κατά 62,6 % και 55,4 %, αντιστοίχως. Συνεπώς, ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4, όπως η ριφαμπικίνη, αναμένεται να προκαλέσει μεγαλύτερες μειώσεις στις συγκεντρώσεις του πλάσματος της σιλντεναφίλης.

Η νικορανδύλη είναι υβριδικός συνδυασμός ενεργοποιητή των διαύλων καλίου και νιτρώδους. Εξαιτίας της νιτρώδους ομάδας που περιέχει, η νικορανδύλη έχει δυνατότητα σοβαρής αλληλεπίδρασης με τη σιλντεναφίλη.

### Επιδράσεις της σιλντεναφίλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

#### *Μελέτες in vitro*

Η σιλντεναφίλη αποτελεί έναν ασθενή αναστολέα των ισομορφών 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ) του κυτοχρώματος P450. Δεδομένου ότι οι μέγιστες συγκεντρώσεις της σιλντεναφίλης στο πλάσμα, μετά από λήψη των συνιστώμενων δόσεων, είναι ίσες με 1  $\mu M$  περίπου, δεν είναι πιθανό το STRONDEM να μεταβάλλει την κάθαρση των υποστρωμάτων αυτών των ισοενζύμων.

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

#### *Μελέτες in vivo*

Σύμφωνα με τις γνωστές επιδράσεις της επί της μεταβολικής οδού του μονοξειδίου του αζώτου/κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) (βλ. παράγραφο 5.1), η σιλντεναφίλη έχει δείχθει ότι ενισχύει τις υποτασικές δράσεις των νιτρώδων, και επομένως αντενδείκνυται η συγχορήγησης της με δότες μονοξειδίου του αζώτου ή νιτρώδη σε οποιαδήποτε μορφή (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Ριοσιγουάτη*

Προκλινικές μελέτες έδειξαν αθροιστική επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στη συστηματική κυκλοφορία, όταν αναστολείς PDE5 συνδυάζονταν με ριοσιγουάτη. Σε κλινικές μελέτες, η ριοσιγουάτη έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τις υποτασικές επιδράσεις των αναστολέων PDE5. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη ευνοϊκής κλινικής επίδρασης αυτού του συνδυασμού, στον πληθυσμό που μελετήθηκε. Η ταυτόχρονη χρήση ριοσιγουάτης και αναστολέων PDE5, συμπεριλαμβανομένης της σιλντεναφίλης, αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ταυτόχρονη χορήγηση σιλντεναφίλης σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με α-αδρενεργικούς αποκλειστές, 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 της σιλντεναφίλης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Σε τρεις συγκεκριμένες μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων, ο α-αδρενεργικός αποκλειστής δοξαζοσίνη (4 mg και 8 mg) και η σιλντεναφίλη (25 mg, 50 mg, ή 100 mg) χορηγήθηκαν ταυτόχρονα σε ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία προστάτη (BPH) σταθεροποιημένους σε

θεραπεία με δοξαζοσίνη. Στους πληθυσμούς αυτών των μελετών παρατηρήθηκαν κατά μέσο όρο μειώσεις στην αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση κατά 7/7 mmHg, 9/5 mmHg και 8/4 mmHg και κατά μέσο όρο επιπλέον μειώσεις στην αρτηριακή πίεση σε όρθια θέση κατά 6/6 mmHg, 11/4 mmHg και 4/5 mmHg, αντιστοίχως. Όταν η σιλντεναφίλη και η δοξαζοσίνη χορηγήθηκαν ταυτόχρονα σε ασθενείς σταθεροποιημένους σε θεραπεία με δοξαζοσίνη, υπήρξαν σπάνιες αναφορές ασθενών στους οποίους εμφανίστηκε συμπτωματική ορθοστατική υπόταση. Οι αναφορές αυτές συμπεριλάμβαναν ζάλη και καρηβαρία, αλλά όχι συγκοπή.

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

Η σιλντεναφίλη (50 mg) δεν ενίσχυσε την αύξηση στο χρόνο ροής του αίματος που προκλήθηκε από το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (150 mg).

Η σιλντεναφίλη (50 mg) δεν ενίσχυσε την υποτασική δράση του οινοπνεύματος σε υγιείς εθελοντές με μέση μέγιστη τιμή οινοπνεύματος στο αίμα της τάξης των 80 mg/dl.

Η συγκεντρωτική ανάλυση των ακόλουθων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων: διουρητικά, β-αναστολείς, αναστολείς του ΜΕΑ, ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα (αγγειοδιασταλτικά και αντιυπερτασικά με κεντρική δράση), αναστολείς των αδρενεργικών νευρώνων, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και α-αδρενεργικοί αποκλειστές, δεν έδειξε διαφορές στο προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που λάμβαναν σιλντεναφίλη σε σύγκριση με αυτούς που βρίσκονταν υπό θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Σε συγκεκριμένη μελέτη αλληλεπίδρασης, στην οποία συγχωρηγήθηκε σιλντεναφίλη (100 mg) μαζί με αμιλοδιπίνη 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 η σιλντεναφίλη ως μονοθεραπεία σε υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 5.1).

Η σιλντεναφίλη (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.

Σε υγιείς άρρενες εθελοντές, η σιλντεναφίλη σε σταθεροποιημένη κατάσταση (80 mg τρεις φορές ημερησίως) είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση κατά 49,8% στην AUC της βοσεντάνης και μία αύξηση κατά 42 % στη  $C_{max}$  της βοσεντάνης (125 mg δύο φορές ημερησίως).

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Το STRONDEM δεν ενδείκνυται για χρήση στις γυναίκες.

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους ή σε γυναίκες που θηλάζουν.

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και κουνέλια, μετά από χορήγηση σιλντεναφίλης από το στόμα, δεν παρουσιάστηκαν σχετιζόμενες με το φάρμακο



ανεπιθύμητες ενέργειες.

Δεν διαπιστώθηκαν επιδράσεις στην κινητικότητα ή τη μορφολογία του σπέρματος μετά από χορήγηση, από του στόματος, απλών δόσεων 100 mg σιλντεναφίλης σε υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 5.1).

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

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

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Το προφίλ ασφαλείας του STRONDEM βασίζεται σε 9.570 ασθενείς σε 74 διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες. Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς υπό θεραπεία με σιλντεναφίλη, ήταν κεφαλαλγία, έξαψη, δυσπεψία, ρινική συμφόρηση, ζάλη, ναυτία, εξάψεις, οπτική διαταραχή, κυανοψία και όραση θαμπή.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά έχουν συγκεντρωθεί, καλύπτοντας μία περίοδο > 10 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.

##### Παράθεση ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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 ( $\geq 10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), όλες οι κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, με επίπτωση μεγαλύτερη από αυτή του εικονικού φαρμάκου. Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

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

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )	Συχνές ( $\geq 1/100$ και $< 1/10$ )	Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ και $< 1/100$ )	Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ και $< 1/1.000$ )
--------------------------------	-----------------------------	--------------------------------------	---	---

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Ρινίτιδα	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη	Υπνηλία, Υπαισθησία	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, Επιληπτική κρίση*, Υποτροπή επιληπτικής κρίσης*, Συγκοπή
Οφθαλμικές διαταραχές		Οπτικές χρωματικές παραμορφώσεις**, Οπτική διαταραχή, Όραση θαμπή	Διαταραχές δακρύρροιας***, Πόνος του οφθαλμού, Φωτοφοβία, Φωτοψία, Υπεραιμία του οφθαλμού, Λάμπον βλέμμα, Επιπεφυκίτιδα	Μη αρτηριτιδική πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (ΝΑΙΟΝ)*, Απόφραξη των αμφιβληστροειδικών αγγείων*, Αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, Αρτηριοσκληρυντική αμφιβληστροπάθεια, Διαταραχή του αμφιβληστροειδούς, Γλαύκωμα, Έλλειμμα στα οπτικά πεδία, Διπλωπία, Οπτική οξύτητα μειωμένη, Μυωπία, Ασθενωπία, Εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος, Διαταραχή της ίριδας, Μυδρίαση, Όραση δίκην φωτοστεφάνου, Οίδημα του οφθαλμού, Διόγκωση του οφθαλμού, Οφθαλμική διαταραχή, Υπεραιμία του επιπεφυκότα, Ερεθισμός του οφθαλμού, Μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό, Οίδημα βλεφάρου, Δυσχρωματισμός του σκληρού
Διαταραχές του			Ίλιγγος,	Κόφωση

ωτός και του λαβυρίνθου			Εμβοές	
Καρδιακές διαταραχές			Ταχυκαρδία, Αίσθημα παλμών	Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος*, Έμφραγμα του μυοκαρδίου, Κοιλιακή αρρυθμία*, Κολπική μαρμαρυγή, Ασταθής στηθάγχη
Αγγειακές διαταραχές		Παροδικό ερύθημα (flushing), Εξάψεις	Υπέρταση, Υπόταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Ρινική συμφόρηση	Επίσταξη, Συμφόρηση κόλπων του προσώπου	Συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού, Ρινικό οίδημα, Ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία, Δυσπεψία	Νόσος Γαστροοισοφαγικής Παλινδρόμησης, Έμετος, Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Ξηροστομία	Υπαισθησία στόματος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Εξάνθημα	Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS)*, Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυαλγία, Άλγος στα άκρα	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Αιματουρία	
Διαταραχές του Αναπαραγωγι-				Αιμορραγία πέους, Πριαπισμός*,

κού συστήματος και του μαστού				Αιματοσπερμία, Στύση αυξημένη
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			Θωρακικό άλγος, Κόπωση, Αίσθηση θερμού	Ευερεθιστότητα
Παρακλινικές εξετάσεις			Καρδιακός ρυθμός αυξημένος	

\*Έχει αναφερθεί μόνο κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά

\*\*Οπτικές χρωματικές παραμορφώσεις: Πρασινοψία, Χρωματοψία, Κυανοψία, Ερυθροψία και Ξανθοψία

\*\*\* Διαταραχές δακρύρροιας: Ξηροφθαλμία, Δακρυϊκή διαταραχή και Δακρύρροια αυξημένη

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562, Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> .

## **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 σοβαρότητά τους ήταν αυξημένες. Δόσεις των 200 mg δεν αύξησαν την αποτελεσματικότητα αλλά αυξήθηκε η συχνότητα εμφάνισης 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 κάθαρση του φαρμάκου, γιατί η σιλντεναφίλη δεσμεύεται σε υψηλό ποσοστό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και δεν αποβάλλεται με τα ούρα.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ουρολογικά φάρμακα. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας, κωδικός ATC: G04B E03.

### Μηχανισμός δράσης

Η σιλντεναφίλη αποτελεί μία από του στόματος θεραπεία για τη στυτική δυσλειτουργία. 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 τη 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 χάλαση των λείων μυών στο σηραγγώδες σώμα επιτρέποντας την εισροή του αίματος.

Η σιλντεναφίλη αποτελεί έναν ισχυρό και εκλεκτικό αναστολέα της ειδικής cGMP φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5) στο σηραγγώδες σώμα, όπου η PDE5 είναι υπεύθυνη για την αποικοδόμηση της cGMP. Η δράση της σιλντεναφίλης επί της στύσης είναι περιφερική. Η σιλντεναφίλη 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 τη σιλντεναφίλη έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της cGMP στο σηραγγώδες σώμα. Επομένως, προκειμένου η σιλντεναφίλη να παράγει τα προσδοκώμενα φαρμακολογικά της αποτελέσματα, απαιτείται σεξουαλική διέγερση.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι η σιλντεναφίλη δρα εκλεκτικά ως προς την PDE5, η οποία εμπλέκεται στη διαδικασία της στύσης. Η επίδρασή της 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, η σιλντεναφίλη 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.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Δύο κλινικές μελέτες σχεδιάστηκαν ειδικά για να αξιολογήσουν το χρονικό διάστημα, μετά τη χορήγηση δόσης, κατά τη διάρκεια του οποίου η σιλντεναφίλη 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 της σιλντεναφίλης. Σε μία ξεχωριστή RigiScan μελέτη 4-5 ώρες μετά τη δόση, η σιλντεναφίλη ήταν ακόμη ικανή να προκαλεί στύση σε ανταπόκριση σεξουαλικής διέγερσης.

Η σιλντεναφίλη 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 δόσης

σιλντεναφίλης 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 της σιλντεναφίλης πιθανά λόγω των αυξημένων cGMP επιπέδων στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Εφάπαξ δόσεις έως 100 mg σιλντεναφίλης, από το στόμα, σε υγιείς εθελοντές δεν είχαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στο ΗΚΓ.

Σε μία μελέτη των αιμοδυναμικών επιδράσεων μίας εφάπαξ από του στόματος δόσης 100 mg σιλντεναφίλης 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%. Η σιλντεναφίλη δεν έδειξε καμία επίδραση στην καρδιακή παροχή, και δεν επηρέασε δυσμενώς την ροή του αίματος διαμέσου των στενωμένων στεφανιαίων αρτηριών.

Μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη άσκησης αξιολόγησε 144 ασθενείς με δυσλειτουργία στύσης και χρόνια σταθερή στηθάγχη, οι οποίοι λάμβαναν τακτικά τα αντιστηθαγγικά τους φάρμακα (εκτός από νιτρώδη). Τα αποτελέσματα δεν κατέδειξαν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της σιλντεναφίλης και του εικονικού φαρμάκου στο χρόνο έως την εμφάνιση σοβαρής στηθάγχης που περιορίζει την συνήθη σωματική δραστηριότητα.

Ήπιες και παροδικές διαφορές στην αντίληψη των χρωμάτων (μπλε/πράσινο) ανιχνεύθηκαν σε κάποιους ασθενείς χρησιμοποιώντας το Farnsworth-Munsell 100 hue test μία ώρα μετά από χορήγηση μίας δόσης 100 mg, ενώ καμιά 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, η οποία εμπλέκεται στις αλυσιδωτές αντιδράσεις φωτομετατροπής στον αμφιβληστροειδή. Η σιλντεναφίλη 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), η σιλντεναφίλη (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, εφάπαξ δόσεων 100 mg σιλντεναφίλης σε υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 4.6).

#### *Πρόσθετες πληροφορίες από κλινικές δοκιμές*

Σε κλινικές δοκιμές η σιλντεναφίλη 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 κάκωση 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 δυσλειτουργία και ασθενείς με ορισμένες καρδιαγγειακές παθήσεις (βλ. παράγραφο 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 σιλντεναφίλη 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 σιλντεναφίλη ήταν: σε ψυχογενή στυτική δυσλειτουργία (84%), σε μεικτή στυτική δυσλειτουργία (77%), σε οργανική στυτική δυσλειτουργία (68%), σε ηλικιωμένους ασθενείς (67%), σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (59%), σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο (69%), σε ασθενείς με υπέρταση (68%), σε ασθενείς με διουρηθρική προστατεκτομή (61%), σε ασθενείς με ριζική προστατεκτομή (43%), σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού (83%), σε ασθενείς με κατάθλιψη (75%). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σιλντεναφίλης διατηρήθηκε σταθερή κατά τη διάρκεια μακροχρόνιων μελετών.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το STRONDEM σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

Η σιλντεναφίλη 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 σιλντεναφίλης από το στόμα, η AUC και η C<sub>max</sub> αυξάνουν ανάλογα με τη δόση σε όλο το συνιστώμενο φάσμα δόσης (25-100 mg).

Όταν η σιλντεναφίλη λαμβάνεται μαζί με τροφή, ο ρυθμός απορρόφησης είναι μειωμένος, με μέση καθυστέρηση του t<sub>max</sub> 60 λεπτά και μέση μείωση της C<sub>max</sub> 29%.

#### Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής (V<sub>d</sub>) της σιλντεναφίλης σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 105 l, γεγονός που δείχνει κατανομή της στους ιστούς. Μετά από εφάπαξ δόση 100 mg, από το στόμα, η μέση μέγιστη συνολική συγκέντρωση της σιλντεναφίλης στο πλάσμα είναι περίπου 440 ng/ml (CV 40%). Καθώς η σιλντεναφίλη (και ο κύριος μεταβολίτης της στην κυκλοφορία, ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης) δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό ίσο με 96%, αυτό έχει ως αποτέλεσμα η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της ελεύθερης σιλντεναφίλης 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 σιλντεναφίλη (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.

#### Βιομετασχηματισμός

Η σιλντεναφίλη απομακρύνεται κυρίως μέσω των ισοενζύμων των ηπατικών μικροσωμάτων CYP3A4 (κύρια οδός) και CYP2C9 (κύρια οδός). Ο κύριος μεταβολίτης της σιλντεναφίλης στην κυκλοφορία προέρχεται από την N-απομεθυλίωσή της. Ο μεταβολίτης αυτός έχει προφίλ εκλεκτικότητας ως προς τις φωσφοδιεστεράσες ανάλογο αυτού της σιλντεναφίλης και παρουσιάζει περίπου 50% δραστικότητα, *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 τη σιλντεναφίλη. Ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης μεταβολίζεται περαιτέρω, με τελικό χρόνο ημιζωής 4 ώρες περίπου.

#### Αποβολή

Η ολική κάθαρση της σιλντεναφίλης 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, η σιλντεναφίλη 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 της σιλντεναφίλης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κατά 90% περίπου υψηλότερων συγκεντρώσεων της σιλντεναφίλης και του ενεργού N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη της 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 της ελεύθερης σιλντεναφίλης στο πλάσμα ήταν περίπου 40%.

##### *Νεφρική ανεπάρκεια:*

Σε εθελοντές με ήπιου έως μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης = 30-80 mL/min), η φαρμακοκινητική της σιλντεναφίλης δεν μεταβλήθηκε μετά από χορήγηση μιας εφάπαξ από του στόματος δόσης των 50 mg. Η μέση AUC και  $C_{max}$  του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη αυξήθηκε έως 126% και έως 73% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους εθελοντές της ίδιας ηλικίας χωρίς νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, λόγω της υψηλής διαφοροποίησης μεταξύ των ατόμων που μελετήθηκαν, οι διαφορές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Σε εθελοντές με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min), η κάθαρση της σιλντεναφίλης 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 δυσλειτουργία. Επιπλέον, οι τιμές AUC και  $C_{max}$  για τον N-απομεθυλιωμένο μεταβολίτη αυξήθηκαν σημαντικά και ήταν ίσες με 200% και 79% αντίστοιχα.

##### *Ηπατική ανεπάρκεια:*

Σε εθελοντές με ήπιου έως μετρίου βαθμού κίρρωση του ήπατος (Child-Pugh A & B), η κάθαρση της σιλντεναφίλης 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 δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της σιλντεναφίλης 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 αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου:

μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
διβασικό φωσφορικό ασβέστιο  
νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη  
στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη δισκίου:

Opadry II blue 31K80956

Αποτελούμενο από:  
μονοϋδρική λακτόζη  
υπρομελλόζη  
διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
τριακετίνη  
ινδικοτίνη (ινδικοκαρμίνιο) CI 73015 E132

Opadry clear 02K19253

Αποτελούμενο από:  
υπρομελλόζη  
τριακετίνη

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

PVC/Aluminium blisters σε κουτί που περιέχει 4 δισκία.

PVC/PVDC/Aluminium foil blisters σε κουτί που περιέχει 4 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

DEMO ABEE,  
Βιομηχανία Φαρμάκων  
21<sup>ο</sup> χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών Λαμίας  
14568 Κρυσσόρι Αττικής  
Τηλ: 210 8161802, Fax: 2108161587  
Email: info@demo.gr

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

STRONDEM 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

40653/09-12-2016

STRONDEM 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

48086/15/09-12-2016

STRONDEM 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

44224/15/09-12-2016

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 1-10-2014

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**