

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BLUOZI 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg σιλденаφίλης ως σιλденаφίλη κιτρική.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Τα δισκία των 100 mg είναι μπλε χρώματος, σχήματος οβάλ, αμφίκυρτα με διάτρηση και στις δύο πλευρές.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το BLUOZI 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 BLUOZI απαιτείται 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 στο φάρμακο. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 100 mg. Η μέγιστη συνιστώμενη συχνότητα λήψης του φαρμάκου είναι μία φορά την ημέρα.

Ειδικό 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 ήπιου έως μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης = 30-80 ml/min).

Δεδομένου ότι σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία η κάθαρση της σιλденаφίλης είναι μειωμένη (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 έως 50 mg και μέχρι και 100 mg, ανάλογα με τις απαιτήσεις.

Ηπατική δυσλειτουργία

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

αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα, η δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά έως 50 mg και μέχρι και 100 mg, ανάλογα με τις απαιτήσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το BLUOZI δεν ενδείκνυται σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Χρήση σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Με εξαίρεση τη ριτοναβίρη για την οποία δεν ενδείκνυται η συγχορήγηση με σιλденаφίλη (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 ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με α -αδρενεργικούς αποκλειστές, οι ασθενείς θα πρέπει να σταθεροποιηθούν στη θεραπεία με τους α -αδρενεργικούς αποκλειστές πριν από την έναρξη θεραπείας με σιλденаφίλη. Επιπλέον, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης χορήγησης της σιλденаφίλης στη δόση των 25 mg (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Όταν το BLUOZI λαμβάνεται μαζί με τροφή, η έναρξη της δράσης του μπορεί να καθυστερήσει σε σχέση με την κατάσταση νηστείας (βλ. παράγραφο 5.2).

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 γουανωσίνης (cGMP) (βλ. παράγραφο 5.1), έχειδειχθεί ότι η σιλденаφίλη ενισχύει τις υποτασικές δράσεις των νιτρώδων και επομένως αντενδείκνυται η συγχορήγηση της με δότες μονοξειδίου του αζώτου (όπως το νιτρώδες αμύλιο) ή νιτρώδη σε οποιαδήποτε μορφή.

Η συγχορήγηση αναστολέων της PDE5, συμπεριλαμβανομένης της σιλденаφίλης, με διεγέρτες της γουανυλικής κυκλάσης, όπως η ριοσιγουάτη, αντενδείκνυται καθώς ενδέχεται να οδηγήσει σε συμπτωματική υπόταση (βλ. παράγραφο 4.5).

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

Το BLUOZI 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 έκθεση σε αναστολέα της PDE5 (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ασφάλεια της σιλденаφίλης δεν έχει μελετηθεί στις ακόλουθες υποκατηγορίες ασθενών και επομένως αντενδείκνυται η χρήση της σε: σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, υπόταση (αρτηριακή πίεση < 90/50 mm Hg), πρόσφατο ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου και γνωστές κληρονομικές, εκφυλιστικές αμφιβληστροειδοπάθειες όπως η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (η μείωση 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 σιλденаφίλη παρουσιάζει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες που προκαλούν ήπια και παροδική μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 5.1). Πριν τη συνταγογράφηση της σιλденаφίλης, ο γιατρός πρέπει να εξετάζει με προσοχή εάν οι ασθενείς του με ορισμένες υποκείμενες νόσους θα μπορούσαν να επηρεασθούν δυσμενώς από αυτές τις αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις του φαρμάκου και ιδιαίτερα σε συνδυασμό 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 δυσλειτουργία αυτόνομου ελέγχου της αρτηριακής πίεσης.

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

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά αναφέρθηκαν σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάματα, συσχετιζόμενα με ταυτόχρονη χρήση σιλденаφίλης, 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 συμβάματα αναφέρθηκε ότι συνέβησαν κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής ή λίγο μετά από αυτή και μερικά αναφέρθηκε ότι συνέβησαν λίγο μετά τη χρήση σιλденаφίλης, χωρίς σεξουαλική δραστηριότητα. Δεν είναι δυνατόν να προσδιορισθεί εάν τα συμβάματα αυτά συσχετίζονται άμεσα με τους παράγοντες αυτούς ή με άλλους παράγοντες.

Πριαπισμός

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

Έχουν αναφερθεί παρατεταμένες στύσεις και πριαπισμός με τη χρήση της σιλденаφίλης 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 επειγόντως να αναζητήσει άμεση ιατρική βοήθεια. Εάν ο πριαπισμός δεν αντιμετωπιστεί αμέσως, ενδέχεται να προκληθεί βλάβη των ιστών του πέους και μόνιμη απώλεια της σεξουαλικής ικανότητας.

Ταυτόχρονη χρήση με άλλους αναστολείς PDE5 ή άλλες θεραπείες για στυτική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σιλденаφίλης σε συνδυασμό με άλλους αναστολείς PDE5 ή άλλες θεραπείες για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) που περιέχουν σιλденаφίλη ή άλλες μεθόδους θεραπείας 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 σιλденаφίλης 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 σιλденаφίλης 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 BLUOZI και να συμβουλευτούν άμεσα ένα γιατρό (βλ. παράγραφο 4.3).

Ταυτόχρονη χρήση με ριτοναβίρη

Δε συνιστάται η συγχορήγηση σιλденаφίλης με ριτοναβίρη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση με α-αδρενεργικούς αποκλειστές

Συνιστάται προσοχή, όταν η σιλденаφίλη 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 σιλденаφίλης. Προκειμένου να μειωθεί το ενδεχόμενο εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης, οι ασθενείς πρέπει να είναι αιμοδυναμικά σταθεροί στη θεραπεία με α-αδρενεργικό αποκλειστή πριν από την έναρξη θεραπείας με σιλденаφίλη. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης χορήγησης της σιλденаφίλης στη δόση των 25 mg (βλ. παράγραφο 4.2). Επιπλέον, οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς τι να κάνουν σε περίπτωση που εμφανιστούν συμπτώματα ορθοστατικής υπότασης.

Επίδραση στην αιμορραγία

Μελέτες με ανθρώπινα αιμοπετάλια υποδεικνύουν ότι η σιλденаφίλη ενισχύει την αντισυγκολλητική επίδραση του νιτροπρωσσικού νατρίου *in vitro*. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την ασφάλεια στη χορήγηση της σιλденаφίλης σε ασθενείς με διαταραχές στην πήξη ή με ενεργό πεπτικό έλκος. Επομένως, η σιλденаφίλη πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των αναμενόμενων ωφελειών σε σχέση προς τους πιθανούς κινδύνους.

Γυναίκες

Δεν ενδείκνυται η χρήση του BLUOZI από γυναίκες.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, επομένως μπορεί να θεωρηθεί 'ελεύθερο νατρίου'.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη σιλденаφίλη

Μελέτες in vitro

Η σιλденаφίλη μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο μέσω των ισομορφών 3A4 (κύρια οδός) και 2C9 (δευτερεύουσα οδός) του κυτοχρώματος P450 (CYP). Επομένως, οι αναστολείς αυτών των ισοενζύμων μπορεί να μειώσουν την κάθαρση της σιλденаφίλης και οι επαγωγείς αυτών των ισοενζύμων να αυξήσουν την κάθαρση της σιλденаφίλης.

Μελέτες in vivo

Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση των δεδομένων κλινικής δοκιμής έδειξε μία ελάττωση της κάθαρσης της σιλденаφίλης όταν συγχορηγήθηκε με αναστολείς του CYP3A4 (όπως κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, σιμετιδίνη). Αν και δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτούς τους ασθενείς, όταν η σιλденаφίλη χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολείς του CYP3A4, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης 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 σιλденаφίλη (εφάπαξ δόση 100 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια ποσοστιαία αύξηση της C_{max} της σιλденаφίλης ίση με 300% (4 φορές μεγαλύτερη) και της AUC της σιλденаφίλης στο πλάσμα ίση με 1.000% (11 φορές μεγαλύτερη). Μέσα σε 24 ώρες, τα επίπεδα της σιλденаφίλης στο πλάσμα παρέμειναν ίσα με 200 ng/ml περίπου, σε σύγκριση με την τιμή των 5 ng/ml περίπου, όταν η σιλденаφίλη χορηγήθηκε μόνη της. Αυτό συμφωνεί με τις ισχυρές επιδράσεις της ριτοναβίρης σε ένα μεγάλο αριθμό υποστρωμάτων του κυτοχρώματος P450. Η σιλденаφίλη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της ριτοναβίρης. Με βάση αυτά τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα, η συγχορήγηση σιλденаφίλης με ριτοναβίρη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4) και σε κάθε περίπτωση η μέγιστη δόση της σιλденаφίλης 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 σιλденаφίλη (εφάπαξ δόση 100 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια ποσοστιαία αύξηση της C_{max} της σιλденаφίλης ίση με 140% και της AUC της σιλденаφίλης ίση με 210%. Η σιλденаφίλη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της σακουιναβίρης (βλ. παράγραφο 4.2). Ισχυρότεροι αναστολείς του CYP3A4, όπως η κετοконаζόλη και η ιτρακοναζόλη, αναμένεται να έχουν μεγαλύτερες επιδράσεις.

Όταν μια εφάπαξ δόση 100 mg σιλденаφίλης 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 σιλденаφίλη. 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 της σιλденаφίλης 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 σιλденаφίλης στο πλάσμα, όταν συγχορηγήθηκε με σιλденаφίλη (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 σιλденаφίλης στο πλάσμα.

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

Αν και δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα, η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση δεν έδειξε κάποια επίδραση στη φαρμακοκινητική της σιλденаφίλης, όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με αναστολείς του CYP2C9 (όπως τολβουταμίδη, βαρφαρίνη, φαινυτοΐνη), αναστολείς του CYP2D6 (όπως εκλεκτικούς αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά), θειαζίδη και παρόμοιας δράσης διουρητικά, διουρητικά της αγκύλης και καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές ή επαγωγείς μεταβολισμού μέσω του CYP450 (όπως η ριφαμπικίνη, τα βαρβιτουρικά). Σε μια μελέτη σε υγιείς άρρενες 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 2 φορές ημερησίως) με σιλденаφίλη σε σταθεροποιημένη κατάσταση (80 mg 3 φορές ημερησίως) είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση της AUC και C_{max} της σιλденаφίλης, κατά 62,6% και 55,4%, αντίστοιχα. Συνεπώς, ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4, όπως η ριφαμπικίνη, αναμένεται να προκαλέσει μεγαλύτερες μειώσεις στις συγκεντρώσεις της σιλденаφίλης στο πλάσμα.

Η νικορανδίλη είναι ένας υβριδικός συνδυασμός ενεργοποιητή των διαύλων καλίου και νιτρώδους. Εξαιτίας της νιτρώδους ομάδας που περιέχει, έχει δυνατότητα σοβαρής αλληλεπίδρασης με τη σιλденаφίλη.

Επιδράσεις της σιλденаφίλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Μελέτες in vitro

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

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αφορούν στην αλληλεπίδραση μεταξύ σιλденаφίλης 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 σιλденаφίλη έχει δειχθεί ότι ενισχύει τις

υποτασικές δράσεις των νιτρωδών και επομένως αντενδείκνυται η συγχορήγησή 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 σιλденаφίλης, αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ταυτόχρονη χορήγηση σιλденаφίλης σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με α -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 σιλденаφίλης (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 σιλденаφίλη (25 mg, 50 mg, ή 100 mg) χορηγήθηκαν ταυτόχρονα σε ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία προστάτη (BPH) σταθεροποιημένους σε θεραπεία με δοξαζοσίνη. Στον πληθυσμό αυτών των μελετών παρατηρήθηκαν κατά μέσο όρο επιπλέον μειώσεις στην αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση κατά 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg και 8/4 mm Hg και κατά μέσο όρο επιπλέον μειώσεις στην αρτηριακή πίεση σε όρθια θέση κατά 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg και 4/5 mm Hg, αντιστοίχως. Όταν η σιλденаφίλη 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.

Δε βρέθηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις όταν η σιλденаφίλη (50 mg) συγχορηγήθηκε με τολβουταμίδη (250 mg) ή βαρφαρίνη (40 mg), οι οποίες μεταβολίζονται από το CYP2C9.

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

Η σιλденаφίλη (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 MEA, ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα (αγγειοδιασταλτικά και αντιυπερτασικά με κεντρική δράση), αποκλειστές των αδρενεργικών νευρώνων, αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου και α -αδρενεργικοί αποκλειστές, δεν έδειξε διαφορές στο προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που λάμβαναν σιλденаφίλη σε σύγκριση με αυτούς που βρίσκονταν υπό θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Σε συγκεκριμένη μελέτη αλληλεπίδρασης, στην οποία συγχορηγήθηκε σιλденаφίλη (100 mg) μαζί με αμλοδιπίνη σε υπερτασικούς ασθενείς, παρουσιάστηκε μια επιπρόσθετη μείωση της συστολικής πίεσης σε ύπτια θέση κατά 8 mm Hg. Η αντίστοιχη επιπρόσθετη μείωση της διαστολικής πίεσης σε ύπτια θέση ήταν 7 mm Hg. Αυτές οι επιπρόσθετες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης ήταν παρόμοιου βαθμού με αυτές που παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε η σιλденаφίλη ως μονοθεραπεία σε υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 5.1).

Η σιλденаφίλη (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 σιλденаφίλη σε σταθεροποιημένη κατάσταση (80 mg 3 φορές ημερησίως) είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση κατά 49,8% στην τιμή AUC της βοσεντάνης και μία αύξηση κατά 42% στην τιμή της βοσεντάνης C_{max} (με 125 mg 2 φορές ημερησίως).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Το BLUOZI δεν ενδείκνυται για χρήση από γυναίκες.

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

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε επίμυες και κουνέλια, μετά από χορήγηση σιλденаφίλης από στόματος, δεν παρουσιάστηκαν σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες.

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το BLUOZI ενδέχεται να έχει μία μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Το προφίλ ασφαλείας της σιλденаφίλης βασίζεται σε 9.570 ασθενείς, σε 74 διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινικές μελέτες. Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς υπό θεραπεία με σιλденаφίλη, 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 όλες οι κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, με μεγαλύτερη επίπτωση από αυτή του εικονικού φαρμάκου, (πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)).

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 φαρμάκου στην αγορά.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος MedDRA	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <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		Οπτική χρωματική παραμόρφωση**, Οπτική διαταραχή, Οραση θαμπή	Διαταραχές δακρύρροιας***, Πόνος του οφθαλμού, Φωτοφοβία, Φωταψία, Υπεραιμία του οφθαλμού, Λάμπον βλέμμα, Επιπεφυκίτιδα	Μη αρτηριτιδική πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (NAION), Απόφραξη των αμφιβληστροειδικών αγγείων*, Αιμορραγία αμφιβληστροειδούς Αρτηριοσκληρυντική αμφιβληστροπάθεια, Διαταραχή του αμφιβληστροειδούς, Γλαύκωμα, Έλλειμμα στα οπτικά πεδία, Διπλωπία, Οπτική οξύτητα μειωμένη, Μυωπία, Ασθenoπία, Εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος, Διαταραχή της ίριδας, Μυδρίαση, Όραση δίκην φωτοστεφάνου, Οίδημα οφθαλμού, Διόγκωση του οφθαλμού, Οφθαλμική διαταραχή, Υπεραιμία του επιπεφυκότα, Ερεθισμός του οφθαλμού, Μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό, Οίδημα βλεφάρου, Δυσχρωματισμός του σκληρού
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Τλιγγος, Εμβοές	Κώφωση*
Καρδιακές Διαταραχές			Ταχυκαρδία Αίσθημα παλμών	Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος*, Έμφραγμα μυοκαρδίου, Κοιλιακή αρρυθμία*, Κολπική μαρμαρυγή, Ασταθής στηθάγχη
Αγγειακές διαταραχές		Παροδικό ερύθημα (flushing), Εξάψεις	Υπέρταση, Υπόταση	

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		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 Steven Johnson (SJS)*, Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυαλγία, Άλγος στα άκρα	
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος			Αιματουρία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				Αιμορραγία πέους, Πριαπισμός*, Αιματοσπερμία, Στύση αυξημένη
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			Θωρακικό άλγος, Κόπωση, Αίσθηση θερμού	
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, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, για την Ελλάδα,

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

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

Αντιμετώπιση

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμόζονται τα απαιτούμενα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα. Ο τεχνητός νεφρός δεν αναμένεται να επιταχύνει την απέκκριση του φαρμάκου, γιατί η σιλденаφίλη 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 που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας.

Κωδικός ATC: G04B E03

Μηχανισμός Δράσης

Η σιλденаφίλη αποτελεί μία από 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 σιλденаφίλη 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 σιλденаφίλης επί της στύσης είναι περιφερική. Η σιλденаφίλη 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 σιλденаφίλη έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της cGMP στο σηραγγώδες σώμα. Επομένως, προκειμένου η σιλденаφίλη να παράγει τα προσδοκώμενα φαρμακολογικά της αποτελέσματα, απαιτείται σεξουαλική διέγερση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η σιλденаφίλη 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 στη 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 PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 και 11. Ειδικότερα, η σιλденаφίλη παρουσιάζει μεγαλύτερη από 4.000 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα ως προς την PDE5 σε σχέση με την PDE3, την cAMP - εξειδικευμένη ισομορφή της φωσφοδιεστεράσης, που συμμετέχει στον έλεγχο της καρδιακής συσπαστικότητας.

Κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα

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

Η σιλденаφίλη 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 από στόματος δόση σιλденаφίλης ήταν 8,4 mm Hg. Η αντίστοιχη μεταβολή στη διαστολική αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση ήταν 5,5 mm Hg. Οι μειώσεις αυτές στην αρτηριακή πίεση είναι συμβατές με την αγγειοδιασταλτική επίδραση της

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

Σε μία μελέτη των αιμοδυναμικών αποτελεσμάτων μίας εφάπαξ από του στόματος δόσης 100 mg σιλδεναφίλης 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 σιλδεναφίλη δεν έδειξε καμία επίδραση στην καρδιακή παροχή, και δεν επηρέασε δυσμενώς τη 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 σιλδεναφίλης και του εικονικού φαρμάκου στο χρόνο ώστε να περιοριστεί η στηθάγχη

Ήπιες και παροδικές διαφορές στην αντίληψη των χρωμάτων (μπλε/πράσινο) ανιχνεύτηκαν σε κάποιους ασθενείς χρησιμοποιώντας το τεστ αποχρώσεων Farnsworth-Munsell 100 1 ώρα μετά από χορήγηση μίας δόσης 100 mg, ενώ καμιά επίδραση δεν ήταν ανιχνεύσιμη 2 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Ο πιθανολογούμενος μηχανισμός αυτής της διαταραχής στην αντίληψη των χρωμάτων σχετίζεται με αναστολή της PDE6, η οποία εμπλέκεται στις αλυσιδωτές αντιδράσεις φωτομετατροπής στον αμφιβληστροειδή. Η σιλδεναφίλη 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 (n=9), η σιλδεναφίλη (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).

Δε διαπιστώθηκαν επιδράσεις στην κινητικότητα ή τη μορφολογία του σπέρματος μετά από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσεων 100 mg σιλδεναφίλης σε υγιείς εθελοντές (βλ. παράγραφο 4.6).

Πρόσθετες πληροφορίες από κλινικές δοκιμές

Σε κλινικές δοκιμές η σιλδεναφίλη χορηγήθηκε σε περισσότερους από 8.000 ασθενείς ηλικίας 19-87 ετών. Τις ακόλουθες ομάδες ασθενών αντιπροσωπεύουν: 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 διαταραχή και ασθενείς με ορισμένες καρδιαγγειακές καταστάσεις (βλ. παράγραφο 4.3).

Σε μελέτες με σταθερή δόση, τα ποσοστά των ασθενών που ανέφεραν ότι η θεραπεία βελτίωσε τη 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 σιλδεναφίλη 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 τη σιλδεναφίλη ήταν: σε ψυχογενή δυσλειτουργία στύσης (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 σιλδεναφίλης διατηρήθηκε σταθερή κατά τη διάρκεια μακροχρόνιων μελετών.

Παιδιατρικός Πληθυσμός

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

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

Όταν η σιλденаφίλη λαμβάνεται μαζί με φαγητό, ο ρυθμός απορρόφησης είναι μειωμένος, με μέση καθυστέρηση του t_{max} 60 λεπτά και μέση μείωση της C_{max} 29%.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής (V_d) της σιλденаφίλης σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 105 l, γεγονός που δείχνει κατανομή της στους ιστούς. Μετά από στόματος εφάπαξ δόση 100 mg, η μέση μέγιστη συνολική συγκέντρωση της σιλденаφίλης στο πλάσμα είναι περίπου 440 ng/ml (CV 40%). Καθώς η σιλденаφίλη (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 σιλденаφίλης 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 σιλденаφίλη (100 mg εφάπαξ δόση), ποσοστό μικρότερο από το 0,0002% (μέσος όρος 188 ng) της χορηγηθείσας δόσης βρέθηκε στο σπέρματικό υγρό 90 λεπτά μετά τη δόση.

Βιομετασχηματισμός

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

Αποβολή

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

Φαρμακοκινητικά στοιχεία σε ειδικές ομάδες ασθενών

Ηλικιωμένοι

Υγιείς ηλικιωμένοι εθελοντές (65 ετών και άνω) εμφάνισαν μειωμένη κάθαρση της σιλденаφίλης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κατά 90% περίπου υψηλότερων συγκεντρώσεων της σιλденаφίλης 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 σιλденаφίλης στο πλάσμα ήταν περίπου 40%.

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε εθελοντές με ήπιου έως μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης = 30-80 ml/min), η φαρμακοκινητική της σιλδεναφίλης δε μεταβλήθηκε μετά από λήψη μιας εφάπαξ από στόματος δόσης των 50 mg. Η μέση AUC και C_{max} του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη αυξήθηκε κατά 126% και 73% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους εθελοντές της ίδιας ηλικίας χωρίς νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, λόγω της υψηλής διαφοροποίησης 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 της σιλδεναφίλης 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-απομεθυλιωμένο μεταβολίτη αυξήθηκαν σημαντικά και ήταν ίσες με 200% και 79% αντίστοιχα.

Ηπατική ανεπάρκεια

Σε εθελοντές με ήπιου έως μέτριου βαθμού κίρρωση του ήπατος (Child-Pugh A & B), η κάθαρση της σιλδεναφίλης 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 της σιλδεναφίλης σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας δεν έχει μελετηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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 ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Άνυδρο όξινο φωσφορικό ασβέστιο
Ποβιδόνη 25
Νατριούχος κροσκαρμελόζη
Στεατικό Μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου:

Opadry 03a205003 Blue
Μίγμα από Υπρομελλόζη E464
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Διοξειδίο του Τιτανίου E171 E460(I)
Στεατικός Εστέρας Πολυαιθυλενογλυκόλης
Brilliant Blue Fcf Λάκα Αργιλίου E133
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες AL foil - PVC/PE/PVdC foil σε κουτιά των 4 ή 10 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση για την απόρριψή του.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MEDICAL PHARMAQUALITY ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΕ

Ελαιών 54,
145 64, Κηφισιά
Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Υπό έγκριση

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ