I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sildenafil PPH 50 mg plėvele dengtos tabletės
Sildenafil PPH 100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg arba 100 mg sildenafilio (citrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

50 mg: tabletės yra mėlynos, apvalios ir abipus išgaubtos, jų skersmuo – 8 mm.
100 mg: tabletės yra mėlynos, apvalios ir abipus išgaubtos, jų skersmuo – 10 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Sildenafil PPH skirtas suaugusiųjų vyrų erekcijos sutrikimui, kai vyras negali pasiekti ar išlaikyti varpos erekciją, būtiną visaverčiam lytiniam aktui atlikti, gydyti.

Kad Sildenafil PPH būtų veiksmingas, būtina seksualinė stimuliacija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas
Suaugusiesiems
Rekomenduojama dozė yra 50 mg. Ji geriama likus maždaug valandai iki lytinio akto. Atsižvelgiant į veiksmingumą ir toleravimą, dozę galima padidinti iki 100 mg ar sumažinti iki 25 mg (mažiausios rinkoje esančios dozės). Didžiausia rekomenduojama dozė yra 100 mg. Dažniau kaip vieną kartą per parą sildenafilio vartoti negalima. Tabletę išgėrus valgant, poveikis gali pasireikšti vėliau, negu ją išgėrus nevalgius (žr. 5.2 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams
Senyviems pacientams (≥ 65 metų amžiaus) dozės keisti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi
Ligoniams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas – 30 – 80 ml/min.), rekomenduojama vartoti tokią pačią dozę kaip suaugusiems vyrams. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas – < 30 ml/min.), organizme sildenafilio klirensas yra mažesnis, todėl jiems pradžioje reikia gerti 25 mg rinkoje esančią dozę. Jei reikia, atsižvelgiant į veiksmingumo ir toleravimo duomenis, dozę galima palaipsniui didinti iki 50 mg ar 100 mg.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi
Pacientų, kurių kepenys pažeistos (pvz., dėl cirozės) organizme sildenafilio klirensas yra mažesnis, taigi jiems pradžioje reikia gerti 25 mg rinkoje esančią dozę. Jei reikia, atsižvelgiant į veiksmingumą ir toleravimą, dozę galima palaipsniui didinti iki 50 mg ar 100 mg.

Vaikų populiacija
Sildenafil PPH nėra skirtas vaikams ir paaugliams jaunesniems kaip 18 metų.

Vartojimas pacientams, kurie kartu vartoja kitų vaistinių preparatų
Pacientams, kurie vartoja CYP3A4 inhibitorių, išskyrus ritonaviro, nerekomenduotino vartoti su sildenafiliu (žr. 4.4 skyrių), gydymo pradžioje patariama gerti 25 mg rinkoje esančią dozę (žr. 4.5 skyrių).
Prieš pradėdamas vartoti sildenafilį, kad pacientams, vartojantiems alfa adrenoreceptorių blokatorių, ortostatinės hipotenzijos pavojus būtų mažesnis, pacientas turi vartoti alfa adrenoreceptorių blokatorių tokiu pačiu režimu. Taip pat iš pradžių turi būti skiriama 25 mg sildenafilio dozė, esanti rinkoje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Vartojimo metodas
Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Dėl žinomo poveikio azoto oksido ir ciklinio guanozino monofosfato (cGMF) reakcijų grandinei (žr. 5.1 skyrių) sildenafilis stiprina nitratų sukeliamą hipotenzinį poveikį, dėl to azoto oksido donorų (pavyzdžiui, amilo nitrito) ar nitratų kartu su sildenafiliu vartoti draudžiama.

FDE5 inhibitorius, įskaitant sildenafilį, draudžiama vartoti kartu su guanilatciklazės stimuliatoriais (pvz., riociguatu), nes gali pasireikšti simptominė hipotenzija (žr. 4.5 skyrių).

Vaistinių preparatų erekcijos sutrikimams gydyti, tarp jų sildenafilio, negalima vartoti vyrams, kuriems nepatariamas lytinis aktyvumas (pvz., sergantiesiems sunkiomis širdies ligomis, įskaitant krūtinės anginą arba sunkų širdies nepakankamumą).

Sildenafilis kontraindikuotinas pacientams, apakusiems viena akimi dėl ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos (angl. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION), neatsižvelgiant į tai, ar šis reiškinys buvo ar nebuvo susijęs su FDE5 inhibitorių vartojimu (žr. 4.4 skyrių).

Ar saugu sildenafilio vartoti pacientams, sergantiems sunkia kepenų liga, hipotenzija (kraujospūdis <90/50 mmHg), kuriuos neseniai ištiko insultas ar miokardo infarktas arba kuriems yra paveldima degeneracinė tinklainės liga, pavyzdžiui, pigmentinis retinitas (kai kuriems iš šia liga sergančių ligonių būna genetinis tinklainės fosfodiesterazės sutrikimas), neištirta.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradedant gydyti vaistiniais preparatais, reikia nustatyti (pacientą ištyrus ir susipažinus su jo ligos istorija) erekcijos sutrikimą ir galimas jo priežastis.

Širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksniai
Gydytojas turi įvertinti paciento širdies ir kraujagyslių sistemos būklę, prieš pradėdamas gydyti bet kokį erekcijos sutrikimą, kadangi dėl lytinio aktyvumo didėja širdies sutrikimo galimybė. Sildenafilis plečia kraujagysles, dėl to trumpam nesmarkiai sumažina kraujospūdį (žr. 5.1 skyrių). Prieš skirdamas sildenafilio, gydytojas turi atidžiai atsižvelgti į tai, ar pacientui, kuriam yra tam tikra neaiški būklė, dėl kraujagyslių išsiplėtimo nepasireikš neigiamas poveikis, ypač seksualinio aktyvumo metu.
Kraujagyslių plečiamiesiems vaistiniams preparatams jautresniems pacientams priskiriami tie, kuriems

yra kraujo ištekėjimo iš kairiojo širdies skilvelio obstrukcija (t.y. aortos stenozė, hipertrofinė obstrukcinė kardiomiopatija), ir tie, kuriems yra retas daugelio organų sistemų atrofijos sindromas, kuris pasireiškia sunkiu autonominės kraujospūdžio kontrolės sutrikimu.

Sildenafilis stiprina nitratų sukeliamą hipotenzinį poveikį (žr. 4.3 skyrių).

Po sildenafilio patekimo į rinką, gauta pranešimų apie sunkaus širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, tarp jų miokardo infarkto, nestabilios krūtinės anginos, staigios kardialinės mirties, skilvelių aritmijos, kraujavimo į smegenis, trumpalaikių išemijos priepuolių, hipertenzijos bei hipotenzijos, atvejus, kurie buvo laikinai susiję su vaistinio preparato vartojimu. Daugeliui, nors ir ne visiems, tokių pacientų prieš sildenafilio vartojimą buvo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksnių. Dauguma sutrikimų pasireiškė lytinio akto metu arba netrukus po jo, keliems − tuoj po sildenafilio pavartojimo, bet dar neprasidėjus seksualiniam aktyvumui. Neįmanoma nustatyti, ar minėti sutrikimai yra tiesiogiai susiję su paminėtais rizikos veiksniais, ar yra priklausomi nuo kitų priežasčių.

Priapizmas
Pacientus su anatomine varpos deformacija (pvz., anguliacija, akytkūnio fibrozė ar Peironi [*Peyronie*] liga) arba būkle, galinčia nulemti priapizmą (pvz., pjautuvo pavidalo ląstelių anemija, dauginė mieloma ar leukemija), vaistiniais preparatais nuo erekcijos sutrikimo reikia atsargiai gydyti. Sildenafilį pateikus į rinką buvo gauta pranešimų apie erekcijos pailgėjimo ir priapizmo atvejus. Jei erekcija tęsiasi ilgiau nei 4 valandas, pacientas turi nedelsdamas kreiptis medicininės pagalbos. Priapizmo tuojau pat nepradėjus gydyti, jis gali pažeisti varpos audinius ir pacientas gali visam laikui prarasti lytinę potenciją.

Vartojimas kartu su kitais FDE5 inhibitoriais arba kitomis gydymo priemonėmis nuo erekcijos disfunkcijos
Neištirta, ar saugu ir veiksminga sildenafilio vartoti kartu su kitais FDE5 inhibitoriais arba plautinei arterinei hipertenzijai (PAH) gydyti skirtomis priemonėmis, kurių sudėtyje yra sildenafilio (REVATIO), arba kitomis gydymo priemonėmis nuo erekcijos disfunkcijos, todėl taip gydyti nerekomenduojama.

Poveikis regėjimui
Gauta spontaninių pranešimų apie regos sutrikimų atvejus, kurie buvo susiję su sildenafilio ir kitų FDE5 inhibitorių vartojimu (žr. 4.8 skyrių). Gauta spontaninių pranešimų ir atlikus stebėjimo tyrimą nustatyta retos būklės - ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos atvejų, kurie buvo susiję su sildenafilio ir kitų FDE5 inhibitorių vartojimu (žr. 4.8 skyrių). Reikia patarti pacientams, kad nutrauktų sildenafilio vartojimą ir nedelsdami kreiptųsi į gydytoją, jeigu staiga atsiranda bet koks regos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Vartojimas kartu su ritonaviru
Sildenafilio nepatartina vartoti kartu su ritonaviru (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su alfa adrenoreceptorių blokatoriais
Sildenafilį atsargiai turi vartoti pacientai, kurie vartoja alfa adrenoreceptorių blokatorių, nes vartojant šiuos vaistinius preparatus kartu kai kuriems jautriems asmenims gali pasireikšti simptominė hipotenzija (žr. 4.5 skyrių). Išgėrus sildenafilio dozę, ji dažniausiai pasireiškia per 4 valandas. Kad ortostatinės hipotenzijos pavojus būtų mažesnis, pradedančio gerti sildenafilį paciento, kuris vartoja alfa adrenoreceptorių blokatorių, hemodinamika turi būti stabili. Pradžioje reikia skirti 25 mg rinkoje esančią sildenafilio dozę (žr. 4.2 skyrių). Be to, gydytojas turi išaiškinti pacientui, kaip reikia elgtis, pasireiškus ortostatinės hipotenzijos simptomams.

Poveikis kraujavimui
In vitro tyrimų su žmogaus trombocitais duomenimis, sildenafilis stiprina antiagregacinį natrio nitroprusido poveikį. Ar saugu sildenafilio vartoti vyrams, kuriems yra kraujavimo sutrikimai arba aktyvi peptinė opa, nežinoma. Taigi jiems sildenafilio galima skirti tik kruopščiai nustačius gydymo naudą ir pavojų.

Moterys
Moterims Sildenafil PPH skirti.negalima.

Natris
Šio vaistinio preparato vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų įtaka sildenafilio poveikiui

Tyrimai in vitro
Daugiausia sildenafilį metabolizuoja citochromo P450 (CYP) izoformos: 3A4 (svarbiausias metabolizmo būdas) ir 2C9 (mažai svarbus metabolizmo būdas). Taigi šių izofermentų inhibitoriai gali mažinti sildenafilio klirensą, o juos sužadinantys vaistiniai preparatai gali didinti sildenafilio klirensą.

Tyrimai in vivo
Klinikinių tyrimų duomenų populiacijų farmakokinetikos analize nustatyta, kad kartu su CYP3A4 inhibitoriais, pavyzdžiui, ketokonazolu, eritromicinu, cimetidinu, vartojamo sildenafilio klirensas yra mažesnis. Nors taip gydomiems pacientams nepageidaujamas poveikis nepadažnėjo, tačiau kartu su CYP3A4 inhibitoriais pradžioje reikia gerti 25 mg sildenafilio dozę, esančią rinkoje. Pacientų, kurie vartoja stipriai P450 slopinantį ŽIV proteazės inhibitorių ritonavirą (po 500 mg du kartus per parą), vieną 100 mg sildenafilio dozę išgėrusių tuo metu, kai ritonaviro koncentracija tapo pusiausvyrinė, organizme sildenafilio C_{max} padidėjo 300 % (4 kartus), AUC − 1000 % (11 kartų). Po 24 valandų, sildenafilio koncentracija kraujo plazmoje vis dar buvo apie 200 ng/ml, o išgėrus tik vieno sildenafilio, ji tokiu pačiu laikotarpiu būna maždaug 5 ng/ml. Šis skirtumas atsiranda dėl stipraus ritonaviro poveikio daugeliui P450 substratų. Sildenafilis neturi įtakos ritonaviro farmakokinetikai. Sildenafilio vartoti kartu su ritonaviru nepatariama pagal šiuos farmakokinetikos tyrimų duomenis (žr. 4.4 skyrių), ir bet kokiu atveju išgerti negalima daugiau kaip 25 mg sildenafilio per 48 valandas.

Pacientų, vartojančių CYP 3A4 izofermentus slopinančio ŽIV proteazės inhibitoriaus sakvinaviro (po 1200 mg tris kartus per parą), vieną 100 mg sildenafilio dozę išgėrusių tuo metu, kai sakvinaviro koncentracija tapo pusiausvyrinė, organizme sildenafilio C_{max} padidėjo 140 %, AUC − 210 %. Sildenafilis nedarė įtakos sakvinaviro farmakokinetikai (žr. 4.2 skyrių). Galima tikėtis, kad stipresnio poveikio CYP3A4 inhibitoriai, ketokonazolas ir itrakonazolas, gali daryti stipresnį poveikį.

Pacientų, vartojančių vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriaus eritromicino (5 paras po 500 mg 2 kartus per parą), vieną 100 mg sildenafilio dozę išgėrusių tuo metu, kai eritromicino koncentracija tapo pusiausvyrinė, organizme sisteminė sildenafilio ekspozicija (AUC) padidėjo 182 %. Sveikų savanorių vyrų, vartojusių azitromicino (3 paras po 500 mg per parą), organizme sildenafilio AUC, C_{max}, t_{max} ir eliminacijos greičio konstanta bei sildenafilio ir svarbiausio kraujyje esančio jo metabolito pusinės eliminacijos laikas nesikeitė. Sveikų savanorių, išgėrusių 800 mg cimetidino, kuris yra citochromo P450 inhibitorius ir nespecifinio poveikio CYP3A4 inhibitorius, kartu su 50 mg sildenafilio, pastarojo preparato koncentracija kraujo plazmoje padidėjo 56 %.

Greipfrutų sultys yra silpno poveikio CYP3A4, kuris dalyvauja žarnų sienelės metabolizme, inhibitorius, dėl to gali vidutiniškai padidinti sildenafilio koncentraciją kraujyje.

Pavienės antacidinių vaistinių preparatų (magnio hidroksido ar aliuminio hidroksido) dozės poveikio sildenafilio biologiniam prieinamumui nedaro.

Nors ir specifinės sąveikos tyrimai buvo atlikti ne su visais vaistiniais preparatais, bet pagal populiacijos farmakokinetikos analizės duomenis, sildenafilio farmakokinetikos nekeičia kartu vartojami CYP2C9 inhibitoriai (tolbutamidas, varfarinas, fenitoinas), CYP2D6 inhibitoriai (pvz., selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai, tricikliai antidepresantai), tiazidiniai bei panašiai veikiantys diuretikai, kilpiniai (Henlės kilpoje veikiantys) bei kalį sulaikantys diuretikai, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, kalcio kanalų blokatoriai, beta adrenoblokatoriai ar CYP450

metabolizmo induktoriai (pvz., rifampicinas ar barbitūratai). Tyrimo metu sveikiems savanoriams vyrams kartu vartojant endotelino antagonisto bozentano (CYP3A4 [vidutinio stiprumo], CYP2C9 ir galimai CYP2C19 induktoriaus), kai apykaita buvo pusiausvyrinė (125 mg du kartus per parą), ir sildenafilio, kai apykaita buvo pusiausvyrinė (80 mg tris kartus per parą), sildenafilio AUC ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 62,6 % ir 55,4 %. Vadinasi, kartu vartojant stiprių CYP3A4 induktorių, pvz., rifampicino, tikėtinas didesnis sildenafilio koncentracijos plazmoje sumažėjimas.

Nikorandilis yra nitrato ir medžiagos, kuri sužadina kalio kanalus, hibridas. Jis gali labai sąveikauti su sildenafiliu, nes šio vaistinio preparato sudėtyje yra nitratų.

Sildenafilio įtaka kitų vaistinių preparatų poveikiui

Tyrimai in vitro
Sildenafilis silpnai slopina citochromo P450 izofermentus 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A4 (IC50> 150 μmol). Vartojant rekomenduojamą sildenafilio dozę, didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje būna maždaug 1 mikromolis, todėl mažai tikėtina, kad sildenafilis darytų įtaką medžiagų, kurias veikia minėti fermentai, klirensui.

Apie sildenafilio ir neselektyvaus poveikio fosfodiesterazės inhibitorių, pavyzdžiui, teofilino ar dipiridamolio, sąveiką duomenų nėra.

Tyrimai in vivo
Kadangi žinoma, kad sildenafilis sukelia poveikį azoto oksido ir cGMF reakcijų grandinei (žr. 5.1 skyrių) ir dėl to stiprina hipotenzinį nitratų poveikį, jo draudžiama vartoti kartu su bet kokios formos azoto oksido donorais bei nitratais (žr. 4.3 skyrių).

Riociguatas
Ikiklinikiniai tyrimai parodė papildomą sisteminio kraujospūdžio sumažėjimą FDE5 inhibitorius vartojant kartu su riociguatu. Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, įrodyta, kad riociguatas padidina hipotenzinį FDE5 inhibitorių poveikį. Nėra palankaus tokio derinio klinikinio poveikio tirtoje populiacijoje įrodymų. Riociguatą vartoti kartu su FDE5 inhibitoriais, įskaitant sildenafilį, draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Kai kuriems jautriems žmonėms sildenafilio ir alfa adrenoreceptorių blokatorių vartojimas kartu gali sukelti simptominę hipotenziją. Išgėrus sildenafilio dozę, ji dažniausiai pasireiškia per 4 valandas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Trijų specialių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų duomenimis, alfa adrenoreceptorių blokatorių doksazosiną (4 mg ir 8 mg) ir sildenafilį (25 mg, 50 mg ar 100 mg) kartu vartojo pacientai, sergantys gerybine prostatos hiperplazija (GPH), kuriems gydymas doksazosinu stabilizavo būklę. Yra nustatyta, kad tyrimų grupėse pacientams papildomai kraujospūdis sumažėjo vidutiniškai 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg ir 8/4 mm Hg gulint ant nugaros, o atsistojus - vidutiniškai 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg ir 4/5 mm Hg. Pacientams, kuriems kartu su sildenafiliu vartotas doksazosinas stabilizavo būklę, ortostatinės hipotenzijos simptomai pasireiškė nedažnai. Šiuose pranešimuose įvardijamas galvos svaigimas ir nesunkus svaigulys, bet ne alpimas.

Nepastebėta reikšmingos sąveikos kartu su sildenafiliu (50 mg) vartojant CYP2C9 metabolizuojamų vaistinių preparatų tolbutamido (250 mg) ar varfarino (40 mg).

Sildenafilis (50 mg) neilgina kraujavimo laiko, pailgėjusio dėl acetilsalicilo rūgšties (150 mg) poveikio.

Sildenafilis (50 mg) nesustiprino alkoholio sukeliamo hipotenzinio poveikio sveikiems savanoriams, kurių kraujo plazmoje didžiausia alkoholio koncentracija buvo 80 mg/dl.

Daugumos antihipertenzinių vaistinių preparatų (diuretikų, beta adrenoblokatorių, AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių, antihipertenzinių vaistinių preparatų (kraujagysles plečiančių ir centrinio poveikio preparatų), adrenerginių neuronų blokatorių, kalcio kanalų blokatorių ir alfa adrenoblokatorių, vartojamų kartu su sildenafiliu, sukeltas nepageidaujamas poveikis nesiskyrė nuo

nepageidaujamo poveikio, atsiradusio minėtų preparatų vartojant kartu su placebu. Specifinės sąveikos tyrimo metu su hipertenzija sergančiais pacientais, kurie sildenafilio (100 mg) vartojo kartu su amlodipinu, sistolinis kraujospūdis gulint sumažėjo 8 mm Hg daugiau, diastolinis − 7 mm Hg daugiau. Panašiai kraujospūdis sumažėjo ir sveikiems savanoriams, vartojusiems vien sildenafilio (žr. 5.1 skyrių).

Sildenafilis (100 mg), pavartotas po pusiausvyrinės ŽIV proteazės inhibitorių sakvinaviro ar ritonaviro (juos metabolizuoja CYP3A4) koncentracijos nusistovėjimo, įtakos jų farmakokinetikai nedarė.

Sveikiems savanoriams vyrams vartojant sildenafilio, kai apykaita buvo pusiausvyrinė (80 mg tris kartus per parą), bozentano AUC padidėjo 49,8 %, C_{max} – 42 % (125 mg du kartus per parą).

Pacientams, sergantiems hipertenzija, vartojantiems sakubitrilo / valsartano (nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai) papildomai pavartojus vienkartinę sildenafilio dozę kraujospūdis, palyginti su vien tik sakubitrilo / valsartano vartojimu, sumažėjo reikšmingai daugiau. Todėl reikia būti atsargiems pradedant skirti sildenafilį pacientams, kurie gydomi sakubitrilu / valsartanu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Moterims Sildenafil PPH skirti negalima.

Tinkamų ir gerai kontroliuojamų nėščių ar krūtimi maitinančių moterų tyrimų nebuvo atlikta. Toksinio poveikio dauginimosi funkcijai tyrimų metu sušertas sildenafilis reikšmingo nepageidaujamo poveikio žiurkėms ir triušiams nepadarė.

Sveikiems savanoriams išgėrus vienkartinę sildenafilio 100 mg dozę, poveikis spermos judrumui ar morfologijai nebuvo nustatytas (žr. 5.1 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Sildenafilis gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti silpnai.

Klinikinių tyrimų metu sildenafilis sukėlė galvos svaigimą ir regos pokytį, todėl pacientas turi būti įspėtas, kad prieš vairavimą ir mechanizmų valdymą pasitikrintų, ar nepasireiškė toks sildenafilio poveikis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka
Sildenafilio saugumo duomenys gauti 74 dvigubai koduotų placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų (juose dalyvavo 9570 pacientų) metu. Klinikinių tyrimų metu sildenafilį vartojusiems pacientams dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, dispepsija, nosies užgulimas, galvos svaigimas, pykinimas, karščio pylimas, regėjimo sutrikimai, cianopsija ir neryškus matymas. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios po vaistinio preparato patekimo į rinką, sukauptos per ilgesnį kaip 10 metų stebėjimo laikotarpį. Kadangi ne apie visas nepageidaujamas reakcijas buvo pranešta tiesiogiai rinkodaros teisės turėtojui ir ne visos reakcijos buvo įtrauktos į saugumo duomenų bazę, tai jų dažnio tiksliai nustatyti negalima.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje
Toliau esančioje lentelėje medicininiu požiūriu svarbios nepageidaujamos reakcijos, kurios klinikinių tyrimų metu vartojant vaistinį preparatą pasireiškė dažniau nei vartojant placebą, išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį (labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10000 iki < 1/1000), labai retas (< 1/10000)). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis išvardytas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Medicininiu požiūriu svarbios nepageidaujamos reakcijos, kurios kontroliuotų klinikinių tyrimų metu dažniau pasireiškė vartojant vaistinį preparatą nei placebą ir

medicininiu požiūriu svarbios nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė stebint vaistinį preparatą rinkoje

Organų sistemų klasė	**Labai dažni** *(≥ 1/10)*	**Dažni** *(≥ 1/100 ir < 1/10)*	**Nedažni** *(≥1/1000 ir < 1/100)*	**Reti** *(≥1/10000 ir < 1/1000)*
Infekcijos ir infestacijos			Rinitas	
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas	
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Svaigulys	Somnolencija, Hipestezija	Cerebrovaskulinis priepuolis, Praeinantysis smegenų išemijos priepuolis, Traukuliai*, Traukulių pasikartojimas*, Apalpimas
Akių sutrikimai		Spalvoto matymo sutrikimas**, Regėjimo sutrikimas, Neryškus matymas	Ašarojimo sutrikimai***, Akių skausmas, Fotofobija, Fotopsija, Akių paraudimas, Regėjimo ryškumas, Konjunktyvitas	Ne arterito sukelta priekinė išeminė regos nervo neuropatija (NAION)*, Tinklainės kraujagyslių okliuzija*, Tinklainės kraujosruvos, Aterosklerozinė retinopatija, Tinklainės sutrikimai, Glaukoma, Regėjimo lauko defektas, Diplopija, Sumažėjęs regos aštrumas, Miopija, Astenopija, Stiklakūnio drumstys, Rainelės sutrikimai, Midriazė, Vaivorykštiniai ratai, Akių edema, Akių pabrinkimas, Akių sutrikimai, Junginės paraudimas, Akių dirginimas, Nenormalus pojūtis akyse, Akių vokų edema, Pakitusi odenos spalva
Ausų ir labirintų sutrikimai			Galvos svaigimas (*vertigo*), Ūžesys (*tinnitus*)	Prikurtimas
Širdies sutrikimai			Tachikardija, Palpitacijos	Staigi kardialinė mirtis*, Miokardo infarktas, Skilvelinės aritmijos*, Prieširdžių virpėjimas,

				Nestabili krūtinės angina
Kraujagyslių sutrikimai		Kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, Karščio pylimas	Hipertenzija, Hipotenzija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Nosies užgulimas	Kraujavimas iš nosies, Nosies ančių paburkimas	Gerklės veržimas, Nosies edema, Nosies džiūvimas
Virškinimo trakto sutrikimai		Pykinimas, Dispepsija	Gastroezofaginio refliukso liga, Vėmimas, Skausmas viršutinėje pilvo dalyje, Burnos džiūvimas	Burnos hipestezija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			Išbėrimas	Stivenso- Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas (SJS)*, Toksinė epidermio nekrolizė (TEN)*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Mialgija, Galūnių skausmas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Hematurija	
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai				Varpos hemoragija, Priapizmas*, Hematospermija, Padidėjusi erekcija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			Krūtinės skausmas, Nuovargis, Karščio pojūtis	Dirglumas
Tyrimai			Širdies plakimo padažnėjimas	

*Pranešta tik po to, kai vaistinis preparatas pateko į rinką
**Spalvoto matymo sutrikimas: chloropsija, chromatopsija, cianopsija, eritropsija ir ksantopsija
***Ašarojimo sutrikimai: akių sausumas, ašarų funkcijos sutrikimai ir padidėjęs ašarojimas

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę interneto svetainėje http://www.vvkt.lt/ esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt), per interneto svetainę (adresu http://www.vvkt.lt).

4.9 Perdozavimas

Sveikiems savanoriams ne didesnė kaip 800 mg sildenafilio dozė sukėlė tokias pat nepageidaujamas reakcijas kaip mažesnės dozės, bet šios reakcijos pasireiškė dažniau ir buvo sunkesnės. Išgėrus 200 mg dozę, vaistinio preparato veiksmingumas nepadidėjo, bet dažniau atsirado nepageidaujamų reakcijų (galvos skausmas, karščio pylimas, galvos svaigimas, dispepsija, nosies užgulimas, regos pokytis).

Perdozavus, jeigu reikia, taikomos įprastinės palaikomojo gydymo priemonės. Sildenafilis stipriai prisijungia prie kraujo plazmos baltymų ir neeliminuojamas su šlapimu, todėl dializė jo klirenso greitinti neturėtų.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – urologiniai preparatai; vaistinis preparatas erekcijos sutrikimui gydyti, ATC kodas − G04BE03.

Veikimo mechanizmas
Sildenafilis – geriamasis vaistinis preparatas erekcijos sutrikimui gydyti. Įprastomis sąlygomis, esant seksualinei stimuliacijai, jis atkuria erekcijos funkciją, padidina kraujo pritekėjimą į varpą.

Fiziologinė varpos erekcijos funkcija yra susijusi su seksualinės stimuliacijos metu į varpos akytkūnį išsiskiriančiu azoto oksidu (NO). Azoto oksidas aktyvina fermentą guanilato ciklazę, didinančią ciklinio guanozino monofosfato (cGMF) kiekį, taigi atpalaiduojami lygieji akytkūnio raumenys, į akytkūnį priteka daugiau kraujo.

Sildenafilis yra stiprus ir selektyvus cGMF specifinės 5-ojo tipo fosfodiesterazės (FDE5), kuri skaido cGMF akytkūnyje, inhibitorius. Sildenafilio poveikis erekcijai yra periferinis. Vaistinis preparatas tiesiogiai neatpalaiduoja izoliuoto žmogaus akytkūnio, bet stiprina NO sukeliamą atpalaiduojamąjį poveikį šiam audiniui. Kai NO ir cGMF grandinė suaktyvinama, pavyzdžiui, vykstant seksualinei stimuliacijai, sildenafilis, slopindamas FDE5, padidina cGMF kiekį akytkūnyje. Vadinasi, norimam farmakologiniam sildenafilio poveikiui pasireikšti būtinai reikalinga seksualinė stimuliacija.

Farmakodinaminis poveikis
Tyrimais *in vitro* nustatyta sildenafilio selektyvus poveikis erekcijos procese dalyvaujančioms FDE5. FDE5 jis slopina daug stipriau negu kitas žinomas fosfodiesterazes. Žinoma, kad FDE5 sildenafilis veikia 10 kartų selektyviau negu FDE6, kuri dalyvauja perduodant šviesą tinklainėje. Didžiausia rekomenduojama sildenafilio dozė FDE5 veikia 80 kartų selektyviau negu FDE1, ir 700 kartų selektyviau negu FDE2, FDE3, FDE4, FDE7, FDE8, FDE9, FDE10 ar FDE11. FDE5 vaistinis preparatas veikia 4000 kartų selektyviau negu FDE3, t. y. cAMP specifinę fosfodiesterazę, dalyvaujančią reguliuojant širdies susitraukimus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas
Dviem specialiais klinikiniais tyrimais buvo nustatinėta, per kokį laiką nuo sildenafilio pavartojimo pasireiškia erekcija, taikant seksualinę stimuliaciją. Varpos pletizmografijos (*RigiScan)* tyrimo duomenimis, vyrams, vaistinio preparato išgėrusiems nevalgius, erekcija, t. y. 60 % varpos sustandėjimas (pakankamas atlikti lytiniam aktui), atsirado vidutiniškai per 25 minutes (12-37 min.). Kitu *RigiScan* tyrimu nustatyta, kad taikant seksualinę stimuliaciją, sildenafilis erekciją gali sukelti 4-5 val. laikotarpiu po vartojimo.

Sildenafilio poveikis kraujospūdžiui yra nedidelis, trumpalaikis ir dažniausiai kliniškai nereikšmingas. Išgėrus 100 mg sildenafilio, sistolinis kraujospūdis gulint sumažėja vidutiniškai 8,4 mmHg, diastolinis - 5,5 mmHg. Kraujospūdžio sumažėjimas rodo, kad sildenafilis plečia kraujagysles, greičiausiai didindamas cGMF kiekį lygiuosiuose kraujagyslių raumenyse. Sveikų savanorių, išgėrusių vieną 100 mg sildenafilio dozę, elektrokardiogramoje neatsirado klinikai reikšmingų pokyčių.

Vienos 100 mg sildenafilio dozės poveikio kraujotakai tyrimo, kuriame dalyvavo 14 ligonių, sergančių sunkia širdies vainikinių kraujagyslių liga (mažiausiai viena vainikinė arterija buvo susiaurėjusi daugiau kaip 70 %) duomenimis, vidutinis sistolinis ir diastolinis kraujospūdis ramybės metu sumažėja atitinkamai 7 % ir 6 %. Vidutinis sistolinis kraujospūdis plaučių arterijose sumažėja 9 %. Poveikio širdies išstumiamo kraujo tūriui sildenafilis nedarė, nesutrikdė kraujo tėkmės per susiaurėjusias vainikines kraujagysles.
Atliktas dvigubai aklas, placebu kontroliuotas, fiziniu krūviu pasunkintas klinikinis tyrimas su 144 pacientais su erekcijos sutrikimu ir lėtine stabiliąja krūtinės angina, kurie nuolat gėrė vaistinių preparatų nuo krūtinės anginos (išskyrus nitratus). Sildenafilis, lyginant su placebu, kliniškai reikšmingo poveikio krūtinės anginos priepuolio pasireiškimo laikui nedarė

Kai kuriems tiriamiesiems, išgėrusiems 100 mg dozę, po 1 val. atsirado lengvas trumpalaikis spalvų (mėlynos ir žalios) skyrimo sutrikimas (nustatytas naudojant *Farnsworth-Munsell* 100 atspalvių testą), tačiau praėjus 2 valandoms po vartojimo, šio pokyčio jau nebuvo. Manoma, kad toks spalvų skyrimo sutrikimas atsiranda dėl FDE6, dalyvaujančios perduodant šviesą tinklainėje, slopinimo. Sildenafilis neveikia regėjimo aštrumo ir kontrasto jutimo. Mažos apimties placebu kontroliuoto klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 9 ligoniai, sergantys nustatyta ankstyvąja senatvine geltonosios dėmės degeneracija, 100 mg sildenafilio dozė reikšmingų regos tyrimų (regos aštrumo, *Amsler* tinklelio, spalvų skyrimo, *Humphrey* perimetrijos ar fotostreso) duomenų pokyčio nesukėlė.

Sveikų savanorių, išgėrusių 100 mg sildenafilio dozę, spermos judrumas ir morfologija nepakito (žr. 4.6 skyrių).

Papildomi klinikinių tyrimų duomenys
Klinikinių tyrimų metu sildenafilio vartojo daugiau kaip 8 tūkstančiai 19 – 87 metų vyrų. Tyrime dalyvavo tokių grupių pacientai: senyvi (19,9 %), sergantys hipertenzija (30,9 %), sergantys cukriniu diabetu (20,3 %), sergantys išemine širdies liga (5,8 %), kuriems diagnozuota hiperlipidemija (19,8 %), po nugaros smegenų traumos (0,6 %), sergantys depresija (5,2 %), po transuretrinės prostatos rezekcijos (3,7 %), po radikalios prostatektomijos (3,3 %). Klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo arba iš tyrimų buvo pašalinti tokių grupių pacientai: po dubens organų chirurginių operacijų, po spindulinio gydymo, sergantys sunkiu inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimu ir pacientai, kuriems buvo tam tikrų širdies ir kraujagyslių sistemos būklių (žr. 4.3 skyrių).

Tyrimo, kurio metu pacientai vartojo pastovią sildenafilio dozę, rezultatai rodo, jog 25 mg dozė erekciją pagerino 62 %, 50 mg dozė − 74 %, 100 mg dozė − 82 %, o placebas − 25 % tiriamųjų. Kontroliuotų klinikinių tyrimų metu sildenafilio vartojimą prireikė nutraukti retai, apytikriai tiek pat kaip placebo.

Bendri klinikinių sildenafilio tyrimų rezultatai yra tokie: psichogeninį erekcijos sutrikimą vaistinis preparatas palengvino 84 %, mišrių priežasčių sukeltą – 77 %, organinį – 68 %, senatvinį – 67 %, susijusį su cukriniu diabetu − 59 %, susijusį su išemine širdies liga − 69 %, susijusį su padidėjusiu kraujospūdžiu − 68 %, atsiradusį po transuretrinės prostatektomijos − 61 %, atsiradusį po radikalios prostatektomijos − 43 %, susijusį su nugaros smegenų pažeidimu − 83 %, susijusį su depresija − 75 %. Sildenafilio saugumas ir veiksmingumas patvirtintas ilgalaikių klinikinių tyrimų metu.

Vaikų populiacija
Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti sildenafilio tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis dėl erekcijos sutrikimo gydymo (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija
Sildenafilis yra greitai absorbuojamas. Vaistinio preparato išgėrus nevalgius, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 30 – 120 minučių (vidutiniškai po 60 min.). Vidutinis absoliutus išgerto

sildenafilio biologinis prieinamumas yra 41 % (25 – 63 %). Vartojant rekomenduojamas dozes (25 – 100 mg), sildenafilio AUC ir C_{max} didėja proporcingai dozės dydžiui.
Valgio metu išgertas sildenafilis rezorbuojamas lėčiau: t_{max} pailgėja vidutiniškai iki 60 min., C_{max} sumažėja vidutiniškai 29 %.

Pasiskirstymas
Vidutinis sildenafilio pasiskirstymo tūris (Vp) esant pusiausvyrinei koncentracijai yra 105 l, vadinasi, vaistinis preparatas pasiskirsto audiniuose. Išgėrus vieną 100 mg dozę, vidutinė didžiausia koncentracija kraujo plazmoje būna maždaug 440 ng/ml (CV 40 %). Kadangi 96 % sildenafilio ir svarbiausio jo N desmetilmetabolito prisijungia prie kraujo plazmos baltymų, didžiausia vidutinė neprisijungusio sildenafilio koncentracija kraujo plazmoje būna 18 ng/ml (38 nmol). Vaistinio preparato jungimasis prie baltymų nepriklauso nuo bendros vaistinio preparato koncentracijos. Sveikų savanorių, išgėrusių vieną 100 mg sildenafilio dozę, sėkloje po 90 min. buvo mažiau negu 0,0002 % (vidutiniškai 188 ng) vartotos dozės.

Biotransformacija
Sildenafilis metabolizuojamas CYP3A4 (svarbiausias metabolizmo būdas) ir CYP2C9 (mažai svarbus metabolizmo būdas) kepenų mikrosomų izofermentų. Svarbiausias kraujyje esantis metabolitas atsiranda sildenafilio N-demetilinimo metu. Šio metabolito selektyvumas fosfodiesterazei yra panašus į sildenafilio, o jo poveikis FDE5 *in vitro* yra 50 % silpnesnis už sildenafilio. Kraujyje šio metabolito koncentracija būna maždaug 40 % sildenafilio koncentracijos. N-desmetilmetabolitas metabolizuojamas toliau, galutinis pusinės jo eliminacijos laikas yra maždaug 4 valandos.

Eliminacija
Bendras sildenafilio klirensas organizme yra 41 l/val., galutinis pusinės eliminacijos laikas – 3 – 5 valandos. Išgerto ar suleisto į veną sildenafilio daugiausia išsiskiria metabolitų pavidalu su išmatomis (maždaug 80 % išgertos dozės), likusi dalis – su šlapimu (maždaug 13 % išgertos dozės).

Farmakokinetika specialių grupių ligonių organizme
Senyvi vyrai
Sveikų 65 metų ar vyresnių savanorių organizme sildenafilio klirensas buvo mažesnis, todėl nepakitusio vaistinio preparato ir veiklaus N-desmetilmetabolito koncentracija kraujo plazmoje buvo maždaug 90 % didesnė negu sveikų jaunesnių, t. y. 18 – 45 metų, savanorių. Ryšium su nuo amžiaus priklausomų prisijungimo prie kraujo plazmos baltymų skirtumų, laisvo sildenafilio koncentracija kraujyje buvo maždaug 40 % didesnė.

Sutrikusi inkstų funkcija
Savanorių, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas – 30 – 80 ml/min.), organizme vienos išgertos 50 mg sildenafilio dozės farmakokinetika nepakito. Sildenafilio N-desmetilmetabolito AUC ir C_{max} buvo atitinkamai iki 126 % ir iki 73 % didesni negu panašaus amžiaus savanorių, kurių inkstų veikla normali, organizme. Tačiau šis skirtumas nėra statistiškai reikšmingas, kadangi atskirų žmonių organizme minėti parametrai labai skiriasi. Savanorių, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas <30 ml/min.), organizme sildenafilio klirensas buvo mažesnis ir dėl to AUC ir C_{max} buvo didesni (atitinkamai 100 % ir 88 %), negu tokio pat amžiaus savanorių, kurių inkstų veikla normali. Be to, ženkliai buvo didesni ir N-desmetilmetabolito AUC bei C_{max} (atitinkamai 200 % ir 79 %).

Sutrikusi kepenų funkcija
Sildenafilio klirensas buvo mažesnis lengva arba vidutinio sunkumo kepenų ciroze (*Child-Pugh A ir B* klasės) sergančių savanorių organizme, dėl to AUC buvo 84 %, C_{max} − 47% − didesni negu tokio pat amžiaus savanorių, kurių kepenų veikla normali, organizme. Sildenafilio farmakokinetika nebuvo tirta pacientų, kurių kepenų veikla labai sutrikusi, organizme.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis:
Manitolis (E421)
Krospovidonas (A tipo)
Povidonas (K30)
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Kukurūzų krakmolas
Magnio stearatas
Natrio laurilsulfatas

Tabletės plėvelė:
Hipromeliozė (klampumas – 15 mPa*s)
Makrogolis 6000
Titano dioksidas (E171)
Talkas
Indigokarmino dažalas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1, 4, 8 ar 12 tablečių; PVC/PVDC/aliuminio folijos lizdinė plokštelė kartono dėžutėje.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Lenkija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Sildenafil PPH 50 mg Sildenafil PPH 100 mg

N1 – LT/1/09/1769/003	N1 – LT/1/09/1769/005
N4 – LT/1/09/1769/004	N4 – LT/1/09/1769/006
N8 – LT/1/09/1769/007	N8 – LT/1/09/1769/009
N12 – LT/1/09/1769/008	N12 – LT/1/09/1769/010

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2009 m. lapkričio 4 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2015 m. liepos 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2022 m. rugpjūčio 12 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje http://www.vvkt.lt