

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Granpidam 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg sildenafil, (ως κιτρικό άλας).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράσεις:

Κάθε δισκίο περιέχει επίσης 0,2 mg λακτόζης (ως μονοένυδρο άλας).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Στρογγυλού σχήματος, αμφίκυρτα, με διάμετρο περίπου 6,6 mm, λευκά έως υπόλευκα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένη την ένδειξη «20» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες

Θεραπεία ενηλίκων ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, κατηγορίας II και III σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, με στόχο τη βελτίωση ικανότητας για άσκηση. Έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότητα στην πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση και στην πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με νοσήματα του συνδετικού ιστού (connective tissue disease - CTD).

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 1 έως 17 ετών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότητα στη βελτίωση ικανότητας για άσκηση ή στις πνευμονικές αιμοδυναμικές παραμέτρους σε πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση και πνευμονική υπέρταση σχετιζόμενη με συγγενή καρδιοπάθεια (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται μόνο από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Σε περίπτωση επιδείνωσης της κατάστασης του ασθενούς παρά τη θεραπεία με Granpidam, θα πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg τρεις φορές την ημέρα (TID). Οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλευθούν τους ασθενείς που ξέχασαν να λάβουν το Granpidam να πάρουν τη δόση το συντομότερο δυνατό και κατόπιν να συνεχίσουν με τη φυσιολογική δοσολογία. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να πάρουν διπλή δόση για να αναπληρώσουν τη δόση που παραλείφθηκε.

Παιδιατρικός πληθυσμός (1 έτους έως 17 ετών)

Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μεταξύ 1 και 17 ετών, η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς ≤ 20 kg είναι 10 mg τρεις φορές ημερησίως και για ασθενείς > 20 kg είναι 20 mg τρεις φορές ημερησίως.

Δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1). Τα δισκία των 20 mg δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις όπου δόσεις 10 mg TID θα πρέπει να χορηγούνται σε νεότερους ασθενείς. Άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές είναι διαθέσιμες για χορήγηση σε ασθενείς ≤ 20 kg και άλλους νεότερους ασθενείς, οι οποίοι δεν δύνανται να καταπιούν τα δισκία.

Ασθενείς που χρησιμοποιούν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Γενικά, οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να γίνεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου. Πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δοσολογίας σε 20 mg δύο φορές ημερησίως, όταν το sildenafil συγχωρηγείται σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αναστολείς του CYP3A4, όπως ερυθρομυκίνη ή σακουιναβίρη. Η μείωση της δοσολογίας σε 20 mg μια φορά ημερησίως συνιστάται σε περίπτωση συγχωρήγησης πιο ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, όπως κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνη. Για τη χρήση του sildenafil με τους πιο ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, βλ. παράγραφο 4.3. Προσαρμογή της δόσης του sildenafil πιθανόν να χρειαστεί κατά τη συγχωρήγηση επαγωγέων του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς. Η κλινική αποτελεσματικότητα σύμφωνα με τη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών, πιθανόν να είναι μικρότερη στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας έναρξης στους ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της βαριάς νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας σε 20 mg δύο φορές ημερησίως, μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου, μόνο εάν η θεραπεία δεν είναι καλώς ανεκτή.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας έναρξης στους ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (Κατηγορία Child-Pugh A και B). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας σε 20 mg δύο φορές ημερησίως, μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου, μόνο εάν η θεραπεία δεν είναι καλώς ανεκτή.

Το Granpidam αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Κατηγορία Child-Pugh C) (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός (παιδιά ηλικίας μικρότερης του 1 έτους και νεογνά)

Εκτός των εγκεκριμένων ενδείξεων, το sildenafil δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε νεογνά με εμμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού, καθώς οι κίνδυνοι είναι μεγαλύτεροι από τα οφέλη (βλ. παράγραφο 5.1). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του sildenafil σε άλλες παθήσεις σε παιδιά κάτω του 1 έτους δεν έχει αποδειχθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Διακοπή της θεραπείας

Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η ξαφνική διακοπή του sildenafil δεν σχετίζεται με ανακλαστική επιδείνωση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Ωστόσο, για την αποφυγή πιθανής αιφνίδιας κλινικής επιδείνωσης κατά τη διακοπή της θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο σταδιακής ελάττωσης της δόσης. Συνιστάται εντατική παρακολούθηση κατά το διάστημα διακοπής της θεραπείας.

Τρόπος χορήγησης

Το Granpidam είναι για χρήση από του στόματος μόνο. Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται περίπου κάθε 6 με 8 ώρες, με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχωρήγηση με δότες μονοξειδίου του αζώτου (όπως το νιτρώδες αμύλιο) ή νιτρώδη σε οποιαδήποτε μορφή, λόγω των υποτασικών αποτελεσμάτων των νιτρωδών (βλ. παράγραφο 5.1).

Η συγχωρήγηση των αναστολέων PDE5, συμπεριλαμβανομένου του sildenafil, με διεγέρτες γουανυλικής κυκλάσης, όπως η ριοσιγουάτη, αντενδείκνυται διότι ενδέχεται να οδηγήσει σε υπόταση με κλινική συμπτωματολογία (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνδυασμός με τους πιο ισχυρούς από τους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη) (βλ. παράγραφο 4.5).

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 του sildenafil δεν έχει μελετηθεί στις παρακάτω ομάδες ασθενών και επομένως η χρήση του αντενδείκνυται:

Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια

Πρόσφατο ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου Σοβαρή υπόταση (αρτηριακή πίεση < 90/50 mmHg) κατά την έναρξη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η αποτελεσματικότητα του sildenafil δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (λειτουργική κατηγορία IV). Εάν η κλινική κατάσταση επιδεινωθεί, θα πρέπει να εξεταστούν άλλες θεραπείες, οι οποίες συνιστώνται στο σοβαρό στάδιο της ασθένειας (π.χ. eroprostenol) (βλ. παράγραφο 4.2). Η σχέση οφέλους / κινδύνου του sildenafil δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς οι οποίοι έχει εκτιμηθεί ότι έχουν πνευμονική αρτηριακή υπέρταση λειτουργικής κατηγορίας I σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

Έχουν διεξαχθεί μελέτες με sildenafil σε μορφές πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σχετιζόμενες με πρωτοπαθή (ιδιοπαθή) πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, νόσο του συνδετικού ιστού ή συγγενή καρδιοπάθεια (βλ. παράγραφο 5.1). Η χρήση του sildenafil σε άλλες μορφές της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης δεν συνιστάται.

Στη μακράς διάρκειας παιδιατρική μελέτη επέκτασης, παρατηρήθηκε αύξηση των θανάτων σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις υψηλότερες από τη συνιστώμενη. Ως εκ τούτου, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ (βλ. επίσης παραγράφους 4.2 και 5.1).

Μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια

Η ασφάλεια του sildenafil δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με γνωστές κληρονομικές εκφυλιστικές αμφιβληστροειδοπάθειες, όπως η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (μια μειονότης αυτών των ασθενών παρουσιάζουν γενετικές ανωμαλίες στις αμφιβληστροειδικές φωσφοδιεστεράσες), και επομένως η χρήση του δεν συνιστάται.

Αγγειοδιασταλτική δράση

Με τη συνταγογράφηση του sildenafil, ο γιατρός θα πρέπει να εξετάζει με προσοχή εάν ασθενείς με ορισμένες υποκείμενες καταστάσεις θα μπορούσαν να επηρεασθούν δυσμενώς από την ήπια ως μέτρια αγγειοδιασταλτική επίδραση του sildenafil, για παράδειγμα ασθενείς με υπόταση, μειωμένο όγκο υγρών, σοβαρής μορφής αποφρακτικές παθήσεις της αριστεράς κοιλίας ή δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου

Μετά την κυκλοφορία του sildenafil στην αγορά για την ανδρική στυτική δυσλειτουργία, αναφέρθηκαν σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάντα, συσχετιζόμενα με ταυτόχρονη χρήση του sildenafil, συμπεριλαμβανομένων των: εμφράγματος του μυοκαρδίου, ασταθούς στηθάγχης, αιφνιδίου 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. Για πολλά από τα συμβάντα που αναφέρθηκε ότι συνέβησαν κατά τη διάρκεια σεξουαλικής επαφής ή αμέσως μετά από αυτή, και για μερικά αναφέρθηκε ότι συνέβησαν μετά τη χρήση του sildenafil, χωρίς σεξουαλική δραστηριότητα. Δεν είναι δυνατόν να προσδιορισθεί εάν τα συμβάντα αυτά συσχετίζονται άμεσα με τους παράγοντες αυτούς ή με άλλους παράγοντες.

Πριαπισμός

Το sildenafil, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ανατομικές δυσμορφίες του πέους (όπως γωνίωση, ίνωση των σπληνικών σωμάτων ή νόσο του Peyronie) ή σε ασθενείς που η κατάστασή τους μπορεί να προδιαθέτει για πριαπισμό (όπως δρεπανοκυτταρική αναιμία, πολλαπλό μυέλωμα ή λευχαιμία).

Έχουν αναφερθεί παρατεταμένες στύσεις και πριαπισμός με τη χρήση sildenafil κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Στην περίπτωση που μία στύση διαρκεί περισσότερο από 4 ώρες, 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 (βλ. παράγραφο 4.8).

Αγγειοαποφρακτικές κρίσεις σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία

Το sildenafil δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση λόγω δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Σε μια κλινική μελέτη, συμβάντα αγγειοαποφρακτικών κρίσεων που χρειάζονταν εισαγωγή σε νοσοκομείο αναφέρθηκαν περισσότερο συχνά από ασθενείς που λάμβαναν sildenafil παρά από τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, γεγονός που οδήγησε στην πρόωρη διακοπή αυτής της μελέτης.

Διαταραχές όρασης

Περιπτώσεις διαταραχής της όρασης έχουν αναφερθεί αυθόρμητα σε συσχέτιση με τη χορήγηση του sildenafil και άλλων αναστολέων της PDE5. Περιπτώσεις μη αρτηριτιδικής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας, μιας σπάνιας πάθησης, έχουν αναφερθεί αυθόρμητα, καθώς και σε μία μελέτη παρατήρησης σε συσχέτιση με τη χορήγηση του sildenafil και άλλων αναστολέων της PDE5 (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση οποιασδήποτε αιφνίδιας διαταραχής της όρασης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται άμεσα και πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.3).

Άλφα-αναστολείς

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του sildenafil σε ασθενείς που λαμβάνουν ένα άλφα-αναστολέα, αφού η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματική υπόταση σε ορισμένα ευαίσθητα άτομα (βλ. παράγραφο 4.5). Προκειμένου να μειωθεί το ενδεχόμενο εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης, οι ασθενείς πρέπει να είναι αιμοδυναμικά σταθεροποιημένοι στη θεραπεία με άλφα-αναστολείς πριν από την έναρξη θεραπείας με sildenafil. Οι ιατροί πρέπει να συμβουλεύσουν τους ασθενείς τι να κάνουν σε περίπτωση που εμφανιστούν συμπτώματα ορθοστατικής υπότασης.

Διαταραχές αιμορραγίας

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

Ανταγωνιστές βιταμίνης K

Σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, υπάρχει το ενδεχόμενο αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας κατά την έναρξη θεραπείας με sildenafil όταν αυτοί ήδη λαμβάνουν ανταγωνιστή της

βιταμίνης K, ειδικά στους ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση δευτεροπαθή ως προς νόσο του συνδετικού ιστού.

Πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χορήγηση του sildenafil σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση που να σχετίζεται με πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσο. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονικού οιδήματος απειλητικού για τη ζωή με τη χρήση αγγειοδιασταλτικών (κυρίως προστακυκλίνη) σε αυτούς τους ασθενείς. Συνεπώς, εφόσον υπάρξουν σημεία εμφάνισης πνευμονικού οιδήματος όταν το sildenafil χορηγείται σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα να υπάρχει σχετιζόμενη φλεβοαποφρακτική νόσος.

Χρήση του sildenafil με βοσεντάνη

Η αποτελεσματικότητα του sildenafil σε ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε θεραπεία με βοσεντάνη δεν έχει καταδειχθεί οριστικά (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Ταυτόχρονη χρήση με άλλους αναστολείς PDE5

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του sildenafil, όταν συγχρησιμοποιείται με άλλους αναστολείς PDE5, συμπεριλαμβανομένης της συνδυασμένης χρήσης του sildenafil για τη στυτική δυσλειτουργία, δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΠΑΥ και κατά συνέπεια η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Πληροφορίες για τα έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων 1 προϊόντων στο sildenafil

Μελέτες in vitro

Το sildenafil μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο μέσω των ισομορφών 3A4 (κύρια οδός) και 2C9 (δευτερεύουσα οδός) του κυτοχρώματος P450 (CYP). Επομένως, οι αναστολείς αυτών των ισοενζύμων μπορεί να μειώσουν την κάθαρση του sildenafil και οι επαγωγείς των ισοενζύμων αυτών μπορεί να αυξήσουν την κάθαρση του sildenafil. Για συστάσεις σχετικά με την δοσολογία, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3.

Μελέτες in vivo

Η ταυτόχρονη συγχρήγηση από του στόματος sildenafil με ενδοφλέβια epoprostenol έχει αξιολογηθεί (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του sildenafil κατά τη συγχρήγηση με άλλες θεραπείες για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (π.χ. ambrisentan, ιλοπρόστη) δεν έχει μελετηθεί σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Επομένως, συνιστάται προσοχή σε περίπτωση συγχρήγησης.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του sildenafil κατά τη συγχρήγηση με άλλους PDE5 αναστολείς δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4).

Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση των δεδομένων κλινικής μελέτης για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, έδειξε μία ελάττωση της κάθαρσης του sildenafil και/ή αύξηση της από του στόματος βιοδιαθεσιμότητάς του, όταν συγχρηγόθηκε με υποστρώματα του CYP3A4 ή με το συνδυασμό υποστρωμάτων του CYP3A4 και βήτα – αποκλειστών. Αυτοί ήταν οι μόνοι παράγοντες, με στατιστικά σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική του sildenafil σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Η έκθεση στο sildenafil ασθενών, που λαμβάνουν υποστρώματα του CYP3A4

και το συνδυασμό υποστρωμάτων του CYP3A4 και βήτα-αποκλειστών, ήταν κατά 43 % και 66 % υψηλότερη αντιστοίχως, συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν αυτές τις κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων. Η έκθεση στο sildenafil ήταν 5 φορές μεγαλύτερη σε δόση 80 mg τρεις φορές την ημέρα συγκριτικά με την έκθεση σε δόση 20 mg τρεις φορές την ημέρα. Αυτό το εύρος συγκεντρώσεων καλύπτει την αύξηση της έκθεσης στο sildenafil που παρατηρείται σε ειδικά σχεδιασμένες μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με τους αναστολείς του CYP3A4 (εκτός από τους πιο ισχυρούς από τους αναστολείς του CYP3A4 όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη).

Επαγωγείς του CYP3A4 φάνηκε να έχουν ουσιαστική επίδραση στη φαρμακοκινητική του sildenafil σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, γεγονός που επιβεβαιώθηκε στην μελέτη αλληλεπίδρασης in vivo με τον επαγωγέα του CYP3A4 βοσεντάνη.

Η συγχορήγηση της βοσεντάνης (ενός επαγωγέα μέτριας ισχύος των CYP3A4, CYP2C9 και πιθανώς του CYP2C19) 125 mg δύο φορές την ημέρα με sildenafil 80 mg τρεις φορές την ημέρα (σε σταθεροποιημένη κατάσταση) ταυτόχρονα χορηγούμενα για διάστημα 6 ημερών σε υγιείς εθελοντές, είχε ως αποτέλεσμα ποσοστιαία μείωση της AUC του sildenafil κατά 63 %. Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού των δεδομένων του sildenafil από ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ σε κλινικές μελέτες που περιλαμβάνουν μια μελέτη 12 εβδομάδων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του από του στόματος sildenafil 20 mg τρεις φορές την ημέρα, όταν προστίθεται σε μια σταθερή δόση βοσεντάνης (62,5 mg – 125 mg δύο φορές την ημέρα) έδειξε μια μείωση της έκθεσης στο sildenafil με τη συγχορήγηση της βοσεντάνης, παρόμοια με αυτήν που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Η αποτελεσματικότητα του sildenafil θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ταυτόχρονα ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4, όπως καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, το βότανο St. John's wort (*Hypericum perforatum*) και ριφαμπικίνη.

Η συγχορήγηση του αναστολέα της πρωτεάσης του HIV, της ριτοναβίρης, που αποτελεί έναν ισχυρό αναστολέα του κυτοχρώματος P450, σε σταθεροποιημένη κατάσταση (500 mg δύο φορές ημερησίως), με sildenafil (εφάπαξ δόση 100 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια ποσοστιαία αύξηση της C_{max} του sildenafil ίση με 300 % (4 φορές μεγαλύτερη) και της AUC του sildenafil στο πλάσμα ίση με 1.000 % (11 φορές μεγαλύτερη). Μέσα σε 24 ώρες, τα επίπεδα του sildenafil στο πλάσμα παρέμειναν ίσα με 200 ng/ml περίπου συγκριτικά με την τιμή των 5 ng/ml περίπου για την περίπτωση που το sildenafil χορηγήθηκε μόνο του. Αυτό είναι συμβατό με τις ισχυρές επιδράσεις της ριτοναβίρης σε ένα ευρύ φάσμα υποστρωμάτων του κυτοχρώματος P450. Με βάση αυτά τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα η συγχορήγηση sildenafil με ριτοναβίρη αντενδείκνυται σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση του αναστολέα της πρωτεάσης του HIV, της σακουΐναβίρης, έναν αναστολέα του CYP3A4 σε σταθεροποιημένη κατάσταση (1200 mg τρεις φορές ημερησίως), με sildenafil (εφάπαξ δόση 100 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια ποσοστιαία αύξηση της C_{max} του sildenafil ίση με 140 % και της AUC του sildenafil ίση με 210 %. Το sildenafil δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική της σακουΐναβίρης. Για συστάσεις σχετικά με την δοσολογία, βλ. παράγραφο 4.2.

Όταν μια εφάπαξ δόση 100 mg sildenafil χορηγήθηκε με ερυθρομυκίνη, έναν ειδικό αναστολέα του CYP3A4, σε σταθεροποιημένη κατάσταση (500 mg δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες), υπήρξε μια μέτριας ισχύος αύξηση της συστηματικής έκθεσης (AUC) στο sildenafil ίση με 182 %. Για συστάσεις σχετικά με την δοσολογία, βλ. παράγραφο 4.2. Σε υγιείς άνδρες εθελοντές δεν υπήρχε ένδειξη για οποιαδήποτε επίδραση της αζιθρομυκίνης (σε δόση 500 mg ημερησίως για 3 ημέρες) στην AUC, στη C_{max}, στον T_{max}, στη σταθερά του ρυθμού αποβολής και στον χρόνο ημιζωής του sildenafil ή των κύριου κυκλοφορούντος μεταβολίτη του. Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης. Η σιμετιδίνη (800 mg), ένας αναστολέας του κυτοχρώματος P450 και μη ειδικός αναστολέας του CYP3A4, προκάλεσε 56 % αύξηση των συγκεντρώσεων του sildenafil στο πλάσμα, όταν συγχορηγήθηκε με sildenafil (50 mg) σε υγιείς εθελοντές. Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης.

Οι πιο ισχυροί από τους αναστολείς του CYP3A4, όπως η κετοконаζόλη και η ιτρακοναζόλη αναμένεται ότι θα έχουν παρόμοιες επιδράσεις με τη ριτοναβίρη (βλ. παράγραφο 4.3). Αναστολείς του CYP3A4 όπως κλαριθρομυκίνη, τεληθρομυκίνη και νεφαζοδόνη αναμένεται να έχουν επίδραση μεταξύ αυτής της ριτοναβίρης και των αναστολέων του CYP3A4 όπως σακουιναβίρη ή ερυθρομυκίνη, υποθέτοντας μια επταπλάσια αύξηση στην έκθεση. Επομένως, προσαρμογές της δόσης συνιστώνται κατά τη χορήγηση αναστολέων CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, έδειξε ότι συγχορήγηση β-αναστολέων σε συνδυασμό με υποστρώματα του CYP3A4, μπορεί να προκαλέσει επιπλέον αύξηση στην έκθεση του sildenafil συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο των υποστρωμάτων του CYP3A4.

Ο χυμός grapefruit, ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A4 στο τοίχωμα του εντέρου, μπορεί να προκαλέσει ήπιες αυξήσεις των επιπέδων του sildenafil στο πλάσμα. Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης αλλά η ταυτόχρονη χρήση του sildenafil και χυμού grapefruit δεν συνιστάται.

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

Η ταυτόχρονη χορήγηση από του στόματος αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλη 30 μg και λεβονοργεστρέλη 150 μg) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του sildenafil.

Το nicorandil είναι ένα υβρίδιο ενεργοποιητή των διαύλων καλίου και νιτρικών. Εξαιτίας του νιτρικού συστατικού που περιέχει, υπάρχει πιθανότητα σοβαρής αλληλεπίδρασης με το sildenafil (βλ. παράγραφο 4.3).

Επιδράσεις του sildenafil σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Μελέτες in vitro

Το sildenafil αποτελεί έναν ασθενή αναστολέα των ισομορφών 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$) του κυτοχρώματος P450.

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

Μελέτες in vivo

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

Το sildenafil δεν είχε σημαντική επίδραση στην έκθεση ατορβαστατίνης (αύξηση 11 % της AUC), υποδεικνύοντας ότι το sildenafil δεν είχε κλινικά σημαντική επίπτωση στο CYP3A4.

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ του sildenafil (εφάπαξ δόση 100 mg) και του acenocoumarol.

Το sildenafil (50 mg) δεν επαυξάνει τον χρόνο ροής του αίματος που προκαλείται από το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (150 mg).

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

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, το sildenafil σε σταθεροποιημένη κατάσταση (80 mg τρεις φορές την ημέρα) είχε ως αποτέλεσμα ποσοστιαία αύξηση της AUC της βοσεντάνης κατά 50 % (125 mg δύο φορές την ημέρα). Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού των δεδομένων από μια μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ που λάμβαναν αγωγή με βοσεντάνη (62,5 mg - 125 mg δύο φορές την ημέρα) έδειξε μια αύξηση (20% (95% CI: 9,8 – 30,8) της AUC της βοσεντάνης με τη συγχορήγηση sildenafil σε σταθεροποιημένη κατάσταση (20 mg τρεις φορές την ημέρα) μικρότερου μεγέθους από

αυτήν που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές κατά τη συγχορήγηση sildenafil 80 mg τρεις φορές την ημέρα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Σε μια ειδικά σχεδιασμένη μελέτη αλληλεπίδρασης, στην οποία το sildenafil (100 mg) συγχορήγθηκε με την αμλοδιπίνη σε υπερτασικούς ασθενείς, παρατηρήθηκε επιπλέον μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση κατά 8 mmHg. Η αντίστοιχη επιπλέον μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση ήταν 7 mmHg. Αυτές οι επιπρόσθετες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης ήταν παρόμοιου βαθμού με αυτές που παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε το sildenafil ως μονοθεραπεία σε υγιείς εθελοντές.

Σε τρεις εξειδικευμένες μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων, ο άλφα-αναστολέας doxazosin (4 mg και 8 mg) και το sildenafil (25 mg, 50 mg, ή 100 mg) χορηγήθηκαν ταυτόχρονα σε ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία προστάτη (BPH) σταθεροποιημένους σε θεραπεία με doxazosin. Στους πληθυσμούς αυτών των μελετών παρατηρήθηκαν επιπλέον μειώσεις στην πίεση του συστολική και διαστολική αίματος σε ύπτια θέση, κατά μέσον όρο 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg και 8/4 mm Hg και επιπλέον μειώσεις στην πίεση του αίματος σε όρθια θέση κατά μέσον όρο 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg και 4/5 mm Hg, αντιστοίχως. Όταν τα sildenafil και doxazosin χορηγήθηκαν ταυτόχρονα σε ασθενείς σταθεροποιημένους σε θεραπεία με doxazosin, υπήρξαν σπάνιες αναφορές ασθενών στους οποίους εμφανίστηκε συμπτωματική ορθοστατική υπόταση. Οι αναφορές συμπεριλάμβαναν ζάλη και καρηβαρία, αλλά όχι συγκοπή. Η ταυτόχρονη χορήγηση του sildenafil σε ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με άλφα – αναστολείς, μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματική υπόταση ορισμένα ευπαθή άτομα (βλ. παράγραφο 4.4).

Το sildenafil (100 mg εφάπαξ) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική σε σταθεροποιημένη κατάσταση του αναστολέα της πρωτεάσης του HIV, της σακουιναβίρης, η οποία είναι αναστολέας/υπόστρωμα του CYP3A4.

Σύμφωνα με τη γνωστή επίδραση του στην οδό μονοξειδίου του αζώτου/cGMP (βλ. παράγραφο 5.1), το sildenafil έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει το υποτασικό αποτέλεσμα των νιτρικών και επομένως αντενδείκνυται η συγχορήγηση του με δότες μονοξειδίου του αζώτου ή νιτρικών 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, συμπεριλαμβανομένου του sildenafil, αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Το sildenafil δεν είχε κλινικά σημαντική επίπτωση στα επίπεδα πλάσματος των από του στόματος αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλης 30 µg και λεβονοργεστρέλης 150 µg).

Προσθήκη μιας μεμονωμένης δόσης sildenafil σε σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε ασθενείς σε σταθεροποιημένη κατάσταση με υπέρταση συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με την χορήγηση μόνο σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης. Επομένως, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη θεραπείας με sildenafil σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Λόγω έλλειψης δεδομένων της επίδρασης του sildenafil σε έγκυες γυναίκες, το Granpidam δεν συνιστάται για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία εκτός εάν χρησιμοποιούν ταυτόχρονα κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του sildenafil σε εγκύους γυναίκες. Από μελέτες σε ζώα δεν προκύπτει άμεση ή έμμεση επιβλαβής δράση όσον αφορά την κύηση και την ανάπτυξη του εμβρύου. Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα ως προς την ανάπτυξη μετά την γέννηση (βλ. παράγραφο 5.3).

Λόγω έλλειψης δεδομένων, το Granpidam δεν πρέπει να συνταγογραφείται σε εγκύους γυναίκες, εάν δεν είναι απολύτως απαραίτητο.

Γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε θηλάζουσες γυναίκες. Δεδομένα από μία θηλάζουσα γυναίκα υποδεικνύουν ότι το sildenafil και ο δραστηκός μεταβολίτης του, N-απομεθυλιωμένο sildenafil, απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες στα βρέφη που θηλάζουν, αλλά οι ποσότητες που καταπίνονται, δεν θα ήταν αναμενόμενο να προκαλέσουν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι ιατροί που συνταγογραφούν θα πρέπει να αξιολογούν προσεκτικά την κλινική ανάγκη της μητέρας για sildenafil, καθώς και οποιεσδήποτε δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο παιδί που θηλάζει.

Γονιμότητα

Μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το sildenafil έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Καθώς έχουν αναφερθεί ζάλη και διαταραχές της όρασης σε κλινικές μελέτες με sildenafil, οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν την αντίδρασή του οργανισμού τους στο Granpidam, πριν οδηγήσουν ή χρησιμοποιήσουν μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Στη βασική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με το sildenafil για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, συνολικά 207 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με sildenafil λαμβάνοντας δόσεις των 20 mg, 40 mg, ή 80 mg TID και 70 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 12 εβδομάδες. Η συνολική συχνότητα διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς υπό θεραπεία με sildenafil σε δόσεις των 20 mg, 40 mg και 80 mg TID ήταν 2,9 %, 3,0 % και 8,5 % αντίστοιχα, συγκριτικά με 2,9 % σε ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο. Από τα 277 άτομα που έλαβαν θεραπεία στη βασική μελέτη, τα 259 εισήχθησαν σε μακροχρόνια μελέτη παράτασης. Χορηγήθηκαν δόσεις έως 80 mg τρεις φορές την ημέρα (4 φορές την συνιστώμενη δόση των 20 mg τρεις φορές την ημέρα), και μετά από 3 έτη, το 87 % των 183 υπό θεραπεία στη μελέτη ασθενών ελάμβαναν sildenafil 80 mg TID.

Σε μία ελεγχόμενη, με εικονικό φάρμακο, μελέτη με το sildenafil ως συμπλήρωμα στη θεραπεία με ενδοφλέβια εpoprostenol, για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, συνολικά 134 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με sildenafil (σε μία καθορισμένη τιτλοποίηση που ξεκινούσε από τα 20mg έως τα 40mg και στη συνέχεια στα 80mg, τρεις φορές την ημέρα ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς) και εpoprostenol, ενώ 131 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εpoprostenol και εικονικό φάρμακο. Η

διάρκεια της θεραπείας ήταν 16 εβδομάδες. Η συνολική συχνότητα διακοπής της θεραπείας, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, στους ασθενείς που λάμβαναν sildenafil/eroprostenol, ήταν 5,2 %, συγκριτικά με 10,7 % στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο/eroprostenol. Οι πιο πρόσφατα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρατηρήθηκαν πιο συχνά στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν sildenafil/eroprostenol, ήταν υπεραιμία του οφθαλμού, όραση θαμπή, ρινική συμφόρηση, νυκτερινοί ιδρώτες, οσφυαλγία και ξηροστομία. Οι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες, κεφαλαλγία, έξαψη, πόνος στα άκρα και οίδημα παρατηρήθηκαν σε υψηλότερη συχνότητα στους ασθενείς που λάμβαναν sildenafil/eroprostenol συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο/eroprostenol. Από τα άτομα που ολοκλήρωσαν την αρχική μελέτη, τα 242 εισήχθησαν σε μακροχρόνια μελέτη παράτασης. Χορηγήθηκαν δόσεις μέχρι 80 mg TID και μετά από 3 έτη, το 68 % των 133 υπό θεραπεία στη μελέτη ασθενών ελάμβαναν sildenafil 80 mg TID.

Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν ήπιες ως μέτριας βαρύτητας. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες εμφανίστηκαν με το sildenafil (συχνότητα μεγαλύτερη ή ίση με 10 %) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, ήταν κεφαλαλγία, έξαψη, δυσπεψία, διάρροια και πόνος στα άκρα.

Σε μια μελέτη για την αξιολόγηση των επιδράσεων διαφορετικών επιπέδων δόσης sildenafil τα δεδομένα ασφαλείας για το sildenafil 20 mg TID (συνιστώμενη δόση) και για το sildenafil 80 mg TID (4 φορές η συνιστώμενη δόση) ήταν συνεπή με το καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας του sildenafil σε προηγούμενες μελέτες της ΠΑΥ σε ενήλικους.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που εμφανίστηκαν σε ποσοστό >1 % των ασθενών σε θεραπεία με sildenafil και ήταν πιο συχνές (διαφορά > 1 %) με το sildenafil στη βασική μελέτη ή στα συνδυασμένα στοιχεία του sildenafil από τις δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σε δόσεις 20, 40 ή 80 mg TID, παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα ομαδοποιημένες ανά κατηγορία και συχνότητα (πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως <1/10), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $\leq 1/100$) και μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να προσδιορισθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία)). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά μειούμενης σοβαρότητας.

Αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά συμπεριλαμβάνονται με πλάγια γράμματα.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες του sildenafil στην ΠΑΥ και τη εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά σε ενήλικες

Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA (έκδ. 14.0)	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Συχνές	κυτταρίτιδα, γρίπη, βρογχίτιδα, κολπίτιδα, ρινίτιδα, γαστρεντερίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές	αναιμία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές	κατακράτηση υγρών
Ψυχιατρικές Διαταραχές	
Συχνές	αϋπνία, ανησυχία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία
Συχνές	ημικρανία, τρόμος, παραισθησία, αίσθηση καύσου, υπαισθησία
Οφθαλμικές διαταραχές	

Συχνές	αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, οπτική δυσλειτουργία, θαμπή όραση, φωτοφοβία, χρωματοψία, κυανοψία, ερεθισμός του οφθαλμού, υπεραιμία του οφθαλμού
Όχι συχνές	μειωμένη οπτική οξύτητα, διπλωπία, μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό
Μη γνωστές	<i>Μη αρτηριτιδική πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (NAION)*, Απόφραξη των αμφιβληστροειδικών αγγείων*, Έλλειμμα οπτικού πεδίου*</i>
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές	ίλιγγος
Μη γνωστές	αιφνίδια απώλεια ακοής
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	έξαψη
Μη γνωστές	υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Συχνές	επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Πολύ συχνές	διάρροια, δυσπεψία
Συχνές	γαστρίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροΐδες, διάταση κοιλίας, ξηροστομία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	αλωπεκία, ερύθημα, νυκτερινοί ιδρώτες
Μη γνωστές	<i>εξάνθημα</i>
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	πόνος στα άκρα
Συχνές	μυαλγία, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές	αιματουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές	αιμορραγία πέους, αιματοσπερμία, γυναικομαστία
Μη γνωστές	<i>πριαπισμός, στύση αυξημένη</i>
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Πυρεξία

* Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες/αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν sildenafil για τη θεραπεία της ανδρικής σττυτικής δυσλειτουργίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια μελέτη του sildenafil ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς 1 έως 17 ετών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, 174 ασθενείς συνολικά υποβλήθηκαν σε θεραπευτικά σχήματα με sildenafil, είτε χαμηλής (10 mg σε ασθενείς > 20 kg, κανένας ασθενής ≤ 20 kg δεν έλαβε την χαμηλή δόση), μεσαίας (10 mg σε ασθενείς ≥ 8-20 kg, 20 mg σε ασθενείς ≥ 20-45 kg, 40 mg σε ασθενείς > 45 kg) ή υψηλής δόσης (20 mg σε ασθενείς ≥ 8-20 kg, 40 mg σε ασθενείς ≥ 20-45 kg, 80 mg σε ασθενείς > 45 kg) και 60 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκε σε αυτή την παιδιατρική μελέτη ήταν γενικά συμβατό με αυτό των ενηλίκων (βλέπε πίνακα παραπάνω). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν (με συχνότητα ≥ 1%) σε ασθενείς που έλαβαν sildenafil (συνδυασμένες δόσεις) και με συχνότητα > 1% σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν πυρεξία, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (11,5% έκαστο), έμετος (10,9%), στύση αυξημένη

(συμπεριλαμβανομένων των αυτόματων στύσεων πέους σε άρρενες ασθενείς) (9,0%), ναυτία, βρογχίτιδα (4,6% έκαστο), φαρυγγίτιδα (4,0%), ρινόρροια (3,4%), και πνευμονία, ρινίτιδα (2,9% έκαστο).

Από τους 234 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο πλαίσιο της βραχυχρόνιας, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης, οι 220 ασθενείς εισήχθησαν στη μακροχρόνια μελέτη επέκτασης. Οι ασθενείς που λάμβαναν ενεργό θεραπεία με sildenafil συνέχισαν να λαμβάνουν το ίδιο σχήμα θεραπείας, ενώ εκείνοι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου της βραχυχρόνιας μελέτης επανακατανεμήθηκαν τυχαιοποιημένα σε θεραπεία με sildenafil.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της βραχυχρόνιας και της μακροχρόνιας μελέτης ήταν γενικά παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν κατά τη βραχυχρόνια μελέτη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό >10% των 229 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sildenafil (συνδυασμένη δοσολογική ομάδα, συμπεριλαμβάνοντας 9 ασθενείς που δεν συνέχισαν στη μακροχρόνια μελέτη) ήταν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού (31%), κεφαλαλγία (26%), έμετος (22%), βρογχίτιδα (20%), φαρυγγίτιδα (18%), πυρεξία (17%), διάρροια (15%), και γρίπη, επίσταξη (12% έκαστη). Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρήθηκαν ήπιες έως μέτριες σοβαρότητας.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε 94 (41%) από τους 229 ασθενείς που λάμβαναν sildenafil. Από τους 94 ασθενείς που ανέφεραν μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, 14/55 (25,5%) ασθενείς ήταν στην ομάδα χαμηλής δόσης, 35/74 (47,3%) στην ομάδα μεσαίας δόσης, και 45/100 (45%) στην ομάδα υψηλής δόσης. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν με συχνότητα $\geq 1\%$ σε ασθενείς που λάμβαναν sildenafil (συνδυασμένες δόσεις) ήταν πνευμονία (7,4%), καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική υπέρταση (5,2% έκαστη), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (3,1%), ανεπάρκεια δεξιάς κοιλίας, γαστρεντερίτιδα (2,6% έκαστη), συγκοπή, βρογχίτιδα, βρογχοπνευμονία, πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (2,2% έκαστη), πόνος στο στήθος, τερηδόνα (1,7% έκαστη), και καρδιογενές σοκ, γαστρεντερίτιδα ιογενής, ουρολοίμωξη (1,3% έκαστη).

Οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρήθηκαν ότι είναι σχετιζόμενες με τη θεραπεία: εντεροκολίτιδα, σπασμοί, υπερευαισθησία, συριγμός, υποξία, κώφωση νευροαισθητήρια και κοιλιακή αρρυθμία.

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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε μελέτες εφάπαξ δόσεων έως 800 mg σε εθελοντές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με χορήγηση χαμηλότερων δόσεων, αλλά οι συχνότητες εμφάνισης και η βαρύτητα τους ήταν αυξημένες. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών (κεφαλαλγία, έξαψη, ζάλη, δυσπεψία, και ρινική συμφόρηση, διαταραχές της όρασης) αυξήθηκε μετά από εφάπαξ δόσεις των 200 mg.

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ουρολογικά, Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της δυσλειτουργίας στύσης, κωδικός ATC: G04BE03

Μηχανισμός δράσης

Το sildenafil αποτελεί έναν ισχυρό και εκλεκτικό αναστολέα της ειδικής για την κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP)- φωσφοδιεστεράση τύπου 5 (PDE5), το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την αποικοδόμηση της cGMP. Εκτός από την παρουσία του ενζύμου στα ενδοθηριακά τοιχώματα του πέους, η PDE5 είναι επίσης παρούσα και στο πνευμονικό αγγειακό σύστημα. Επομένως, το sildenafil αυξάνει τη cGMP εντός των κυττάρων του λείου μυ των αγγείων με αποτέλεσμα τη χάλαση. Σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αγγειοδιαστολή της πνευμονικής αγγειακής κοίτης και, σε μικρότερο βαθμό, αγγειοδιαστολή στη συστηματική κυκλοφορία.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι το sildenafil δρα εκλεκτικά ως προς την PDE5. Η επίδρασή του στην PDE5 είναι περισσότερο ισχυρή συγκριτικά με άλλες γνωστές φωσφοδιεστεράσες. Παρουσιάζει 10 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα ως προς την PDE6, που συμμετέχει στην οδό της φωτομετατροπής στον αμφιβληστροειδή. Επίσης παρουσιάζει 80 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα σε σχέση με την PDE1 και πάνω από 700 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα σε σχέση με τις PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 και 11. Ειδικότερα, το sildenafil έχει πάνω από 4.000 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για την PDE5 σε σχέση με την PDE3, την cAMP-εξειδικευμένη ισομορφή της φωσφοδιεστεράσης που συμμετέχει στον έλεγχο της καρδιακής σύσπασης.

Το sildenafil προκαλεί μικρές και παροδικές μειώσεις της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, οι οποίες, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, δεν προκαλούν κλινικές εκδηλώσεις. Μετά από χρόνια χορήγηση 80 mg τρεις φορές την ημέρα σε ασθενείς με συστηματική υπέρταση, η μέση μεταβολή από την έναρξη στην συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν μια μείωση κατά 9,4 mmHg και 9,1 mmHg αντιστοίχως. Μετά από χρόνια χορήγηση 80 mg τρεις φορές την ημέρα σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, παρατηρήθηκαν μικρότερες επιδράσεις στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (μείωση τόσο στη συστολική όσο και στην διαστολική πίεση κατά 2 mmHg).

Στη συνιστώμενη δοσολογία των 20 mg τρεις φορές την ημέρα, δεν παρατηρήθηκαν μειώσεις στη συστολική ή τη διαστολική πίεση.

Εφάπαξ δόσεις sildenafil από του στόματος μέχρι 100 mg σε υγιείς εθελοντές, δεν προκάλεσαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στο ΗΚΓ. Μετά από χρόνια χορήγηση 80 mg τρεις φορές την ημέρα σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, δεν αναφέρθηκαν κλινικά σημαντικές επιπτώσεις στο ΗΚΓ.

Σε μία μελέτη των αιμοδυναμικών επιδράσεων μίας εφάπαξ από του στόματος δόσης 100 mg sildenafil σε 14 ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία νόσο (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 έναρξης. Η μέση πνευμονική συστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 9 %. Το sildenafil δεν παρουσίασε καμία επίδραση στην καρδιακή παροχή, και δεν επηρέασε δυσμενώς την ροή του αίματος διαμέσου των στενωμένων στεφανιαίων αρτηριών.

Ήπιες και παροδικές διαφορές στην αντίληψη των χρωμάτων (μπλε/πράσινο) ανιχνεύθηκαν σε ορισμένους ασθενείς χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Farnsworth-Munsell 100 hue test μία ώρα μετά από χορήγηση μίας δόσης 100 mg, ενώ καμία επίδραση δεν ήταν ανιχνεύσιμη δύο ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Ο πιθανολογούμενος μηχανισμός αυτής της διαταραχής στην αντίληψη των χρωμάτων σχετίζεται με αναστολή της PDE6, η οποία εμπλέκεται στην ακολουθία αντιδράσεων φωτομετατροπής στον αμφιβληστροειδή. Το sildenafil δεν επηρεάζει την οπτική οξύτητα και την ευαισθησία αντίθεσης. Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με μικρό πληθυσμό ασθενών με τεκμηριωμένη πρόωμη εκφύλιση της ωχράς κηλίδας που σχετίζεται με την ηλικία (9 άτομα), το sildenafil (εφάπαξ δόση 100 mg) δεν εμφάνισε σημαντικές μεταβολές στις οφθαλμολογικές εξετάσεις

που διενεργήθηκαν (οπτική οξύτητα, Amsler grid, διάκριση των χρωμάτων σε προσομοίωση των σηματοδοτών οδικής κυκλοφορίας, περιμετρία Humphrey και φωτοστρές).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αποτελεσματικότητα σε ενήλικες ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 278 ασθενείς με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, ΠΑΥ συσχετιζόμενη με νόσο του συνδετικού ιστού και ΠΑΥ μετά από χειρουργική επιδιόρθωση συγγενών καρδιακών βλαβών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μια εκ των τεσσάρων θεραπευτικών ομάδων: εικονικό φάρμακο, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg ή sildenafil 80 mg, τρεις φορές ημερησίως. Από τους 278 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, 277 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση του φαρμάκου της μελέτης. Ο πληθυσμός της μελέτης ήταν 68 (25 %) άνδρες και 209 (75 %) γυναίκες με μέση ηλικία 49 ετών (εύρος: 18 – 81 ετών) και δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών σε απόσταση από 100 έως και 450 μέτρα (μέσος όρος 344 μέτρα) κατά την έναρξη. Στους 175 ασθενείς (63 %) που συμπεριλήφθηκαν είχε διαγνωστεί πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση, σε 84 (30 %) είχε διαγνωστεί πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με νόσο του συνδετικού ιστού και σε 18 (7 %) ασθενείς είχε διαγνωστεί πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με χειρουργική επιδιόρθωση συγγενών καρδιακών βλαβών. Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, οι περισσότεροι ασθενείς βρίσκονταν στη λειτουργική κατηγορία II (107/277, 39 %) ή III (160/277, 58 %), με μέση τιμή κατά την έναρξη στη δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών 378 και 326 μέτρα αντίστοιχα, ενώ λιγότεροι ασθενείς βρίσκονταν στην κατηγορία I (1/277, 0,4 %) ή IV (9/277, 3 %) κατά την έναρξη. Στην μελέτη δεν συμμετείχαν ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας <45 % ή κλάσμα βράχυνσης αριστερής κοιλίας <0,2.

Το sildenafil (ή το εικονικό φάρμακο) προστέθηκε στην καθορισμένη από το πρωτόκολλο συγχρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή που ήδη ελάμβαναν οι ασθενείς, η οποία μπορούσε να περιλαμβάνει συνδυασμό αντιπηκτικού, διγοξίνης, αναστολέων των διαύλων ασβεστίου, διουρητικά ή οξυγόνο. Η χρήση προστακυκλίνης, αναλόγων προστακυκλίνης και ανταγωνιστών των υποδοχέων της ενδοθηλίνης δεν επιτρεπόταν ως συμπληρωματική θεραπεία, ούτε και η λήψη συμπληρωμάτων αργινίνης. Ασθενείς στους οποίους προηγουμένως απέτυχε η θεραπεία με βοσεντάνη αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή σε σχέση με την έναρξη κατά την 12η Εβδομάδα στη δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών (6MWD). Μία στατιστικά σημαντική αύξηση στην 6MWD παρατηρήθηκε και στις 3 δοσολογικές ομάδες του sildenafil, συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο αυξήσεις στην 6MWD ήταν 45 μέτρα ($p < 0,0001$), 46 μέτρα ($p < 0,0001$) και 50 μέτρα ($p < 0,0001$) για το sildenafil 20 mg, 40 mg και 80 mg TID, αντιστοίχως. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο αποτέλεσμα μεταξύ των διαφόρων δόσεων του sildenafil. Για ασθενείς με 6MWD < 325 m κατά την έναρξη της μελέτης, παρατηρήθηκε βελτιωμένη αποτελεσματικότητα με υψηλότερες δόσεις (βελτιώσεις διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο κατά 58 μέτρα, 65 μέτρα και 87 μέτρα, για δόσεις 20 mg, 40 mg και 80 mg TID, αντιστοίχως).

Παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική αύξηση στην 6MWD στην δοσολογική ομάδα των 20 mg, όταν αναλύθηκε κατά τη λειτουργική κατηγορία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Για την κατηγορία II και την κατηγορία III, παρατηρήθηκαν οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο αυξήσεις των 49 μέτρων ($p = 0,0007$) και 45 μέτρων ($p = 0,0031$) αντίστοιχα.

Η βελτίωση στην 6MWD ήταν εμφανής μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας και το αποτέλεσμα αυτό διατηρήθηκε κατά την 8η και 12η εβδομάδα. Τα αποτελέσματα ήταν γενικά σταθερά στις υποκατηγορίες ασθενών σύμφωνα με την αιτιολογία (πρωτοπαθής και σχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού ΠΑΥ), την λειτουργική κατηγορία κατά ΠΟΥ, το φύλο, τη φυλή, την περιοχή, τη μέση PAP και PVRI.

Οι ασθενείς όλων των δοσολογικών ομάδων sildenafil πέτυχαν στατιστικά σημαντική μείωση της μέσης πνευμονικής αρτηριακής πίεσης (mPAP) και πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (PVR) σε

σύγκριση με εκείνους, που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο επιδράσεις της θεραπείας στην μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση (mPAP) ήταν -2,7 mmHg ($p=0,04$), -3,0 mm Hg ($p=0,01$) και -5,1 mm Hg ($p<0,0001$) για το sildenafil 20 mg, 40 mg και 80 mg TID αντιστοίχως. Οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο επιδράσεις της θεραπείας στην πνευμονική αγγειακή αντίσταση (PVR) ήταν -178 dyne.sec/cm⁵ ($p=0,0051$), -195 dyne.sec/cm⁵ ($p=0,0017$) και -320 dyne.sec/cm⁵ ($p<0,0001$) για το sildenafil 20 mg, 40 mg και 80 mg TID, αντιστοίχως. Η ποσοστιαία μείωση στις 12 εβδομάδες για τις δόσεις 20 mg, 40 mg και 80 mg sildenafil TID στην PVR (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) ήταν αναλογικά μεγαλύτερη από την μείωση στη συστηματική αγγειακή αντίσταση (SVR) (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Δεν είναι γνωστή η επίδραση του sildenafil στη θνησιμότητα.

Ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών, σε κάθε μία από τις δοσολογικές ομάδες sildenafil (δηλαδή 28 %, 36 % και 42 % των ατόμων που έλαβαν δόσεις sildenafil των 20 mg, 40 mg και 80 mg TID, αντιστοίχως) έδειξαν βελτίωση κατά τουλάχιστον μία λειτουργική κατηγορία κατά ΠΟΥ στην εβδομάδα 12 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (7 %). Οι αντίστοιχες αναλογίες πιθανοτήτων ήταν 2,92 ($p=0,0087$), 4,32 ($p=0,0004$) και 5,75 ($p<0,0001$).

Μακροχρόνια δεδομένα επιβίωσης σε μη προθεραπευμένο (naïve) πληθυσμό

Ασθενείς που εισήχθησαν στη βασική μελέτη ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν σε μία μακροχρόνια μελέτη επέκτασης ανοικτής σήμανσης. Στα 3 έτη το 87 % των ασθενών ελάμβαναν δόση των 80 mg TID. Συνολικά 207 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με sildenafil στην κύρια μελέτη, και η μακροχρόνια κατάσταση επιβίωσης τους αξιολογήθηκε για τουλάχιστον 3 έτη. Σε αυτό τον πληθυσμό, οι εκτιμήσεις επιβίωσης Kaplan-Meier των 1, 2 και 3 ετών ήταν 96 %, 91 % και 82 %, αντίστοιχα. Τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με λειτουργική κατηγορία II κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας κατά την έναρξη της θεραπείας τα έτη 1, 2 και 3 ήταν 99 %, 91 %, και 84 % αντίστοιχα, και για ασθενείς με λειτουργική κατηγορία III κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν 94 %, 90 %, και 81 %, αντίστοιχα.

Αποτελεσματικότητα σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ (όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με epoprostenol)

Μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 267 ασθενείς με ΠΑΥ, οι οποίοι ήταν σταθεροποιημένοι σε θεραπεία με ενδοφλέβια epoprostenol. Στους ασθενείς με ΠΑΥ συμπεριλαμβάνονταν εκείνοι με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση ΠΑΥ (212/267, 79 %) και ΠΑΥ σχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού (55/267, 21 %).

Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, οι περισσότεροι ασθενείς βρίσκονταν στην λειτουργική κατηγορία II (68/267, 26 %) ή III (175/267, 66 %). Λιγότεροι ασθενείς βρίσκονταν στην κατηγορία I (3/267, 1 %) ή IV (16/267, 6 %) κατά την έναρξη. Για κάποιους ασθενείς (5/267, 2 %), η Λειτουργική Κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ήταν άγνωστη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο ή το sildenafil (σε καθορισμένη τιτλοποίηση που ξεκινούσε από τα 20 mg έως τα 40 mg και στη συνέχεια στα 80 mg, τρεις φορές την ημέρα ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς), κατά τη χρήση τους σε συνδυασμό με ενδοφλέβια epoprostenol.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή σε σχέση με την έναρξη κατά την 16η εβδομάδα σε δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών. Υπήρξε ένα στατιστικά σημαντικό όφελος του sildenafil συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών. Μία μέση, διορθωμένη αύξηση, ως προς το εικονικό φάρμακο σε απόσταση βαδίσματος 26 μέτρων παρατηρήθηκε υπέρ του sildenafil (95 % CI: 10,8, 41,2) ($p=0,0009$). Για ασθενείς με απόσταση βαδίσματος κατά την έναρξη ≥ 325 μέτρα, το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν 38,4 μέτρα υπέρ του sildenafil, ενώ για ασθενείς με απόσταση βαδίσματος κατά την έναρξη < 325 μέτρα, το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν 2,3 μέτρα υπέρ του εικονικού φαρμάκου. Για ασθενείς με πρωτοπαθή ΠΑΥ, το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν 31,3 μέτρα σε σύγκριση με 7,7 μέτρα για ασθενείς με ΠΑΥ σχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού. Η διαφορά στα αποτελέσματα ανάμεσα στις τυχαιοποιημένες υποομάδες μπορεί να έχουν προκύψει συμπτωματικά λόγω του περιορισμένου μεγέθους του δείγματος.

Ασθενείς που λάμβαναν sildenafil πέτυχαν μία στατιστικά σημαντική μείωση στη μέση Πνευμονική Αρτηριακή Πίεση (mPAP) συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Μία μέση διορθωμένη, ως προς το εικονικό φάρμακο, επίδραση της θεραπείας των -3,9mmHg παρατηρήθηκε υπέρ του sildenafil (95 % CI: -5,7, 2,1) ($p=0,00003$). Ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την κλινική επιδείνωση, ο οποίος καθορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως το πρώτο περιστατικό κλινικής επιδείνωσης (θάνατος, μεταμόσχευση πνεύμονα, έναρξη θεραπείας με βοσεντάνη ή κλινική επιδείνωση η οποία απαιτούσε τροποποίηση της θεραπείας με eroprostenol). Η θεραπεία με sildenafil επιβράδυνε σημαντικά τον χρόνο έως την κλινική επιδείνωση της ΠΑΥ συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ($p = 0,0074$). 23 ασθενείς βίωσαν περιστατικά κλινικής επιδείνωσης στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (17,6 %), συγκριτικά με 8 ασθενείς στην ομάδα υπό θεραπεία με sildenafil (6,0 %).

Μακροχρόνια δεδομένα επιβίωσης στη μελέτη με προϋπάρχουσα eroprostenol

Ασθενείς που εισήχθησαν στην μελέτη συμπληρωματικής θεραπείας με eroprostenol ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν σε μία μακροχρόνια μελέτη επέκτασης ανοικτής σήμανσης. Στα 3 έτη το 68 % των ασθενών ελάμβαναν δόση των 80 mg TID. Συνολικά 134 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με sildenafil στην κύρια μελέτη, και η μακροχρόνια κατάσταση επιβίωσής τους αξιολογήθηκε για τουλάχιστον 3 έτη. Σε αυτό τον πληθυσμό, οι εκτιμήσεις Kaplan-Meier για την επιβίωση στα 1, 2 και 3 έτη ήταν 92 %, 81 % και 74 %, αντίστοιχα.

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ (όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βοσεντάνη)

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 103 κλινικά σταθερούς ασθενείς με ΠΑΥ (WHO FC II και III) που βρίσκονταν σε θεραπεία με βοσεντάνη για ένα ελάχιστο χρονικό διάστημα τριών μηνών. Στους ασθενείς με ΠΑΥ περιλαμβάνονταν αυτοί με πρωτοπαθή ΠΑΥ και αυτοί με ΠΑΥ συσχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο ή στο sildenafil (20 mg τρεις φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με βοσεντάνη (62,5-125 mg δύο φορές την ημέρα). Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή σε σχέση με την έναρξη στη 6MWD κατά την Εβδομάδα 12. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στη διάμεση μεταβολή σε σχέση με την έναρξη στη 6MWD που παρατηρείται μεταξύ του sildenafil (20 mg τρεις φορές την ημέρα) και του εικονικού φαρμάκου (13,62 μέτρα (95% CI: -3,89 με 31,12) και 14,08 μέτρα (95% CI: -1,78 με 29,95), αντίστοιχα).

Διαφορές στη 6MWD παρατηρήθηκαν μεταξύ των ασθενών με πρωτοπαθή ΠΑΥ και αυτών με ΠΑΥ συσχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού. Για τους ασθενείς με πρωτοπαθή ΠΑΥ (67 ασθενείς), οι διάμεσες μεταβολές σε σχέση με την έναρξη ήταν 26,39 μέτρα (95% CI: 10,70 με 42,08) και 11,84 μέτρα (95% CI: -8,83 με 32,52) για τις ομάδες του sildenafil και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Ωστόσο, για τους ασθενείς με ΠΑΥ συσχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού (36 ασθενείς) οι διάμεσες μεταβολές σε σχέση με την έναρξη ήταν -18,32 μέτρα (95% CI: -65,66 με 29,02) και 17,50 μέτρα (95% CI: -9,41 με 44,41) για τις ομάδες του sildenafil και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Συνολικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά παρόμοιες μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας (sildenafil με βοσεντάνη έναντι βοσεντάνης μόνο) και συνεπείς με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του sildenafil όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Επιδράσεις στη θνησιμότητα σε ενήλικες με ΠΑΥ

Μια μελέτη για τη διερεύνηση των επιδράσεων των διαφορετικών επιπέδων δόσης του sildenafil στη θνησιμότητα σε ενήλικες με ΠΑΥ διεξήχθη μετά την παρατήρηση υψηλότερου κινδύνου θνησιμότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν υψηλή δόση του sildenafil TID, με βάση το σωματικό βάρος, σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν χαμηλότερη δόση στη μακροπρόθεσμη επέκταση της παιδιατρικής κλινικής δοκιμής (βλ. παρακάτω Παιδιατρικός πληθυσμός - Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση - Δεδομένα μακροπρόθεσμης επέκτασης).

Η μελέτη ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη παράλληλων ομάδων σε 385 ενήλικες με ΠΑΥ. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία 1:1:1 σε μία από τις τρεις δοσολογικές ομάδες [5 mg TID

(4 φορές χαμηλότερη από τη συνιστώμενη δόση), 20 mg TID (συνιστώμενη δόση) και 80 mg TID (4 φορές η συνιστώμενη δόση)]. Συνολικά, η πλειονότητα (83,4 %) των υποκειμένων δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για την ΠΑΥ. Για τα περισσότερα άτομα η αιτιολογία της ΠΑΥ ήταν ιδιοπαθής (71,7%). Η συνηθέστερη λειτουργική κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ήταν η κατηγορία ΙΙΙ (57,7% των ατόμων). Και οι τρεις ομάδες θεραπείας ήταν καλά ισορροπημένες όσον αφορά τα δημογραφικά στοιχεία κατά την αρχική αξιολόγηση του ιστορικού διαστρωμάτωσης της θεραπείας της ΠΑΥ και της αιτιολόγησης της ΠΑΥ, καθώς και τις κατηγορίες λειτουργικής κατηγορίας σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

Τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν 26,4% (n=34) για τη δόση 5 mg TID, 19,5% (n=25) για τη δόση 20 mg TID και 14,8% (n=19) για τη δόση 80 mg TID.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Συνολικά 234 ασθενείς ηλικίας 1 έως 17 ετών έλαβαν μέρος σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων κλιμακούμενης δοσολογίας. Οι ασθενείς (38 % άρρενες και 62 % θήλεα) είχαν βάρος σώματος ≥ 8 kg και έπασχαν από πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση [33 %], ή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση εξαιτίας συγγενούς καρδιοπάθειας [διαφυγή της συστηματικής-προς-την πνευμονική κυκλοφορία 37 %, χειρουργική επιδιόρθωση 30 %]. Σε αυτήν τη μελέτη, 63 από τους 234 ασθενείς (27 %) ήταν < 7 ετών (χαμηλή δόση sildenafil = 2, μεσαία δόση = 17, υψηλή δόση = 28, εικονικό φάρμακο = 16) και 171 από τους 234 (73 %) ήταν 7 ετών ή μεγαλύτεροι (χαμηλή δόση sildenafil = 40, μεσαία δόση = 38, υψηλή δόση = 49, εικονικό φάρμακο = 44). Οι περισσότεροι ασθενείς ανήκαν στην Λειτουργική Κατηγορία Ι σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (75/234, 32 %) ή ΙΙ (120/234, 51 %) κατά την έναρξη της μελέτης. Λιγότεροι ασθενείς ανήκαν στην Κατηγορία ΙΙΙ (35/234, 15 %) ή ΙV (1/234, 0, 4 %). Για λίγους ασθενείς (3/234, 1,3 %) η Λειτουργική Κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ήταν άγνωστη.

Οι ασθενείς δεν είχαν λάβει ξανά ειδική θεραπεία για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και η χρήση προστακυκλίνης ή αναλόγων προστακυκλίνης και ανταγωνιστών υποδοχέων ενδοθηλίνης δεν επιτράπηκε στη μελέτη, ούτε και η χρήση συμπληρωμάτων αργινίνης, νιτρώδη, άλφα αποκλειστές και ισχυροί αναστολείς CYP450 3A4.

Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας χρόνιας θεραπείας 16 εβδομάδων με από του στόματος χορηγούμενο sildenafil σε παιδιατρικούς ασθενείς στη βελτίωση ικανότητας για άσκηση όπως αυτή υπολογίζεται από την Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης (CPET) σε ασθενείς που ήταν αναπτυξιακά ικανοί να εκτελέσουν το τεστ (n = 115). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριελάμβαναν αιμοδυναμική παρακολούθηση, αξιολόγηση συμπτωμάτων, Λειτουργική Κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, μεταβολές στην υποκείμενη αγωγή και μετρήσεις της ποιότητας ζωής.

Οι ασθενείς τοποθετήθηκαν σε μια από τις τρεις ομάδες θεραπείας του sildenafil, με σχήματα θεραπείας χαμηλής (10 mg), μεσαίας (10-40 mg) ή υψηλής (20-80 mg) δόσης sildenafil, χορηγούμενη τρεις φορές ημερησίως ή στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Οι συγκεκριμένες δόσεις που χορηγούνταν σε κάθε ομάδα εξαρτώνταν από το βάρος σώματος (βλ. παράγραφο 4.8). Η αναλογία ασθενών που ελάμβαναν υποστηρικτικά φαρμακευτικά προϊόντα κατά την έναρξη της μελέτης (αντιπηκτικά, διγοξίνη, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, διουρητικά και/ή οξυγόνο) ήταν παραπλήσια στη συνδυασμένη ομάδα θεραπείας με sildenafil (47,7 %) και στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (41,7 %).

Το πρωτεύων καταληκτικό σημείο ήταν η διορθωμένη ως προς το εικονικό φάρμακο, ποσοστιαία μεταβολή στη μέγιστη τιμή του όγκου O₂ από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 16, η οποία αξιολογήθηκε με την Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης (CPET) στις συνδυασμένες ομάδες δοσολογίας (Πίνακας 2). 106 από τους 234 (45 %) ήταν συνολικά οι ασθενείς οι οποίοι ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης (CPET), οι οποίοι αποτελούνταν από τα παιδιά που ήταν ≥ 7 ετών και που ήταν αναπτυξιακά ικανά να εκτελέσουν το

τεστ. Παιδιά < 7 ετών (συνδυασμένες ομάδες δοσολογίας sildenafil = 47, εικονικού φαρμάκου = 16) μπορούσαν να αξιολογηθούν μόνο για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία της μελέτης. Οι τιμές της μέσης μέγιστης τιμής του οξυγόνου που αναλώνονταν, κατά την έναρξη της μελέτης ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ομάδων θεραπείας με sildenafil (17,37 έως 18,03 mL/kg/min), και ελαφρώς υψηλότερες για την ομάδα θεραπείας του εικονικού φαρμάκου (20,02 mL/kg/min). Τα αποτελέσματα από την κύρια ανάλυση (συνδυασμένες ομάδες δοσολογίας έναντι εικονικού φαρμάκου) δεν ήταν στατιστικά σημαντικά ($p = 0,056$) (βλέπε Πίνακα 2). Η εκτιμώμενη διαφορά μεταξύ της μεσαίας δόσης sildenafil και του εικονικού φαρμάκου ήταν 11,33 % (95 % CI: 1,72 με 20,94) (βλέπε Πίνακα 2).

Πίνακας 2: Διορθωμένη ως προς το Εικονικό Φάρμακο % Μεταβολή στη Μέγιστη Τιμή Όγκου O₂ (peak VO₂) από την Έναρξη της Μελέτης ανά Ομάδα Ενεργούς Θεραπείας

Ομάδα θεραπείας	Εκτιμώμενη διαφορά	95 % confidence interval
Χαμηλή δόση (n=24)	3,81	-6,11, 13,73
Μεσαία δόση (n=26)	11,33	1,72, 20,94
Υψηλή δόση (n=27)	7,98	-1,64, 17,60
Συνδυασμένες ομάδες δοσολογίας (n=77)	7,71 ($p = 0,056$)	-0,19, 15,60

n=29 για την ομάδα εικονικού φαρμάκου

Οι εκτιμήσεις βασίστηκαν σε ANCOVA ανάλυση με προσαρμογές για τις συμμεταβλητές μέγιστη τιμή όγκου O₂ κατά την έναρξη της μελέτης, αιτιολογία και ομάδα βάρους

Βελτιώσεις σχετιζόμενες με τη δοσολογία παρατηρήθηκαν με τον δείκτη πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (PVRI) και την μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση (mPAP). Και οι δύο ομάδες μεσαίας και υψηλής δόσης sildenafil έδειξαν μειώσεις στη PVRI κατά 18 % (95 % CI: 2 % με 32 %) και 27 % (95 % CI: 14 % με 39 %) αντίστοιχα, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, ενώ η ομάδα χαμηλής δόσης δεν έδειξε σημαντικές διαφορές από την ομάδα εικονικού φαρμάκου (διαφορά 2 %). Οι ομάδες μεσαίας και υψηλής δόσης sildenafil έδειξαν μεταβολές στην mPAP από την έναρξη της μελέτης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο της τάξεως -3.5 mmHg (95 % CI: -8,9, 1,9) και -7.3 mmHg (95 % CI: -12,4, -2,1) αντίστοιχα ενώ η ομάδα χαμηλής δόσης έδειξε μικρή διαφορά από το εικονικό φάρμακο (διαφορά 1,6 mmHg). Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στον καρδιακό δείκτη και στις τρεις ομάδες sildenafil συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, της τάξεως 10 %, 4 % και 15 % για τις ομάδες χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης αντίστοιχα.

Εκδηλώθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στη λειτουργική κατηγορία μόνο στους ασθενείς της υψηλής δόσης sildenafil συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η αναλογία πιθανοτήτων για τις ομάδες χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης sildenafil συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ήταν 0,6 (95 % CI: 0,18, 2,01), 2,25 (95 % CI: 0,75, 6,69) και 4,52 (95 % CI: 1,56, 13,10) αντίστοιχα.

Μακροχρόνια δεδομένα επέκτασης

Από τους 234 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στη βραχυχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, οι 220 ασθενείς εισήχθησαν στη μακροχρόνια μελέτη επέκτασης. Οι ασθενείς που κατά τη βραχυχρόνια μελέτη βρίσκονταν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, επανακατανεμήθηκαν τυχαιοποιημένα σε θεραπεία με sildenafil. Οι ασθενείς με βάρος σώματος ≤ 20 kg εισήλθαν στις ομάδες μεσαίας ή υψηλής δόσης (1:1), ενώ οι ασθενείς με βάρος σώματος > 20 kg εισήλθαν στις ομάδες χαμηλής, μεσαίας ή υψηλής δόσης (1:1:1). Από το σύνολο των 229 ασθενών που έλαβαν sildenafil, υπήρχαν 55, 74 και 100 ασθενείς στις ομάδες χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης, αντίστοιχα. Κατά τη βραχυχρόνια και τη μακροχρόνια μελέτη, η συνολική διάρκεια της θεραπείας από την έναρξη του διπλά τυφλού μέρους της μελέτης για μεμονωμένους ασθενείς κυμαινόταν από 3 έως 3129 ημέρες. Κατά ομάδα θεραπείας του sildenafil, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με sildenafil ήταν 1696 ημέρες (μη περιλαμβάνοντας τους 5 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στο διπλά τυφλό μέρος της μελέτης και δεν έλαβαν θεραπεία κατά τη μακροχρόνια μελέτη επέκτασης). Η εκτίμηση επιβίωσης Kaplan-Meier στα 3 χρόνια σε ασθενείς με βάρος > 20 kg κατά την έναρξη ήταν 94%, 93% και 85% για τους ασθενείς στις ομάδες χαμηλής, μεσαίας και υψηλής

δόσης αντίστοιχα. Για ασθενείς με βάρος ≤ 20 kg κατά την έναρξη, η εκτίμηση επιβίωσης ήταν 94% και 93% για τους ασθενείς στις ομάδες μεσαίας και υψηλής δόσης αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης, αναφέρθηκαν συνολικά 42 θάνατοι, είτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας είτε κατά τη διάρκεια παρακολούθησης της επιβίωσης. Οι 37 θάνατοι συνέβησαν πριν από την απόφαση που ελήφθη από την Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων (Data Monitoring Committee) για μείωση της δοσολογίας ασθενών, με βάση την παρατηρηθείσα ανισορροπία στη θνησιμότητα με τις αυξανόμενες δόσεις του sildenafil. Μεταξύ αυτών των 37 θανάτων, ο αριθμός (%) των θανάτων ήταν 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%), και 22/100 (22%) στις ομάδες χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης sildenafil, αντίστοιχα. Επιπλέον 5 θάνατοι αναφέρθηκαν μεταγενέστερα. Οι αιτίες των θανάτων σχετιζόνταν με την ΠΑΥ. Δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Μετά από ένα έτος από την έναρξη της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης αξιολογήθηκε η μέγιστη τιμή του όγκου O₂ (peak VO₂). Από τους ασθενείς που ελάμβαναν sildenafil και ήταν αναπτυξιακά ικανοί να εκτελέσουν την Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης (CPET), 59/114 ασθενείς (52 %) δεν έδειξαν καμία επιδείνωση στην μέγιστη τιμή του όγκου O₂ από την έναρξη της χορήγησης του sildenafil. Παρομοίως, 191 από τους 229 ασθενείς (83 %) που είχαν λάβει sildenafil είχαν είτε διατηρήσει είτε βελτιώσει την Λειτουργική Κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, στην αξιολόγηση μετά από 1 έτος.

Εμμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, δύο σκελών, παράλληλων ομάδων και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 59 νεογνά με εμμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN), ή με υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια του νεογνού (hypoxic respiratory failure, HRF) και σε κίνδυνο για PPHN με δείκτη οξυγόνωσης (oxygenation index, OI) >15 και <60 . Ο πρωτεύων στόχος ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του ενδοφλεβίως χορηγούμενου sildenafil όταν προστίθεται στη θεραπεία με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (inhaled nitric oxide, iNO) σε σύγκριση με το iNO ως μονοθεραπεία.

Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία ήταν το ποσοστό αποτυχίας της θεραπείας, που ορίζεται ως ανάγκη για επιπρόσθετη θεραπεία στοχεύοντας την PPHN, ανάγκη για εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης, ή θάνατος κατά τη διάρκεια της μελέτης, και ο χρόνος θεραπείας με iNO μετά την έναρξη του ενδοφλεβίως χορηγούμενου φαρμάκου της μελέτης χωρίς αποτυχία θεραπείας. Η διαφορά στα ποσοστά αποτυχίας της θεραπείας δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας (27,6% και 20% στην ομάδα με iNO + του ενδοφλεβίως χορηγούμενου sildenafil και στην ομάδα με iNO + εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα). Για τους ασθενείς χωρίς αποτυχία θεραπείας, ο μέσος χρόνος θεραπείας με iNO μετά την έναρξη του ενδοφλεβίως χορηγούμενου φαρμάκου της μελέτης ήταν ο ίδιος, περίπου 4,1 μέρες, και για τις 2 ομάδες θεραπείας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία και οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε 22 (75,9%) και 7 (24,1%) άτομα στην ομάδα με iNO συν του ενδοφλεβίως χορηγούμενου sildenafil, αντίστοιχα, και σε 19 (63,3%) και 2 (6,7%) άτομα στην ομάδα με iNO + εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία ήταν η υπόταση (8 [27,6%] άτομα), η υποκαλιαίμια (7 [24,1%] άτομα), η αναιμία και το σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου (4 [13,8%] άτομα η καθεμία) και η βραδυκαρδία (3 [10,3%] άτομα) στην ομάδα με iNO + του ενδοφλεβίως χορηγούμενου sildenafil, και ο πνευμοθώρακας (4 [13,3%] άτομα), η αναιμία, το οίδημα, η υπερχολερυθριναιμία, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη, και η υπόταση (3 [10,0%] άτομα η καθεμία) στην ομάδα με iNO + εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το sildenafil απορροφάται ταχέως. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 30 με 120 λεπτά (διάμεσος χρόνος 60 λεπτά) με χορήγηση από του στόματος, σε κατάσταση νηστείας. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα, μετά από χορήγηση από του στόματος, είναι 41 % (εύρος 25-63 %). Μετά από χορήγηση sildenafil από του στόματος τρεις φορές την ημέρα, η AUC και η C_{max} αυξάνουν ανάλογα με τη δόση στο φάσμα των 20-40 mg. Μετά την χορήγηση από του στόματος δόσεων 80 mg τρεις φορές την ημέρα, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων του sildenafil στο πλάσμα απ' ό,τι θα αναλογούσε στη δόση. Στους ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του sildenafil στη δόση 80 mg τρεις φορές ημερησίως ήταν κατά μέσο όρο 43 % (90 % CI: 27 %-60 %) υψηλότερη συγκριτικά με τις χαμηλότερες δόσεις.

Όταν το sildenafil λαμβάνεται με τροφή, ο ρυθμός της απορρόφησης μειώνεται με μέση καθυστέρηση στο T_{max} ίση με 60 λεπτά και μέση μείωση της C_{max} κατά 29 %, ωστόσο ο βαθμός απορρόφησης δεν επηρεάστηκε σημαντικά (η AUC μειώθηκε κατά 11 %).

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής (V_{ss}) του sildenafil σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 105 l, γεγονός που φανερώνει την κατανομή του στους ιστούς. Μετά από δόσεις 20 mg τρεις φορές την ημέρα από του στόματος, η μέση μέγιστη συνολική συγκέντρωση του sildenafil στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι περίπου 113 ng/ml. Το sildenafil και ο κύριος N- απομεθυλιωμένος μεταβολίτης του στην κυκλοφορία, δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 96 %. Η δέσμευση από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ανεξάρτητη από τις συνολικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου.

Βιομετασχηματισμός

Το sildenafil υποβάλλεται σε κάθαρση κυρίως μέσω των ισοενζύμων των ηπατικών μικροσωμάτων CYP3A4 (κύρια οδός) και CYP2C9 (δευτερεύουσα οδός). Ο κύριος μεταβολίτης του sildenafil στη κυκλοφορία προέρχεται από την N-απομεθυλίωσή του. Ο μεταβολίτης αυτός έχει εκλεκτικότητα ως προς τις φωσφοδιεστεράσες ανάλογη αυτής του sildenafil και παρουσιάζει περίπου 50 % δραστηριότητα, *in vitro*, ως προς την PDE5, σε σχέση με το μητρικό φάρμακο. Ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης μεταβολίζεται περαιτέρω, με τελικό χρόνο ημιζωής 4 ώρες περίπου. Σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, οι συγκεντρώσεις του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη στο πλάσμα είναι περίπου το 72 % εκείνων του sildenafil μετά την χορήγηση 20 mg τρεις φορές την ημέρα (που αποτελεί συμβολή κατά 36 % στις φαρμακολογικές επιδράσεις του sildenafil). Η επακόλουθη επίδραση στην αποτελεσματικότητα δεν είναι γνωστή.

Αποβολή

Η συνολική κάθαρση του sildenafil από τον οργανισμό είναι 41 l/ώρα με επακόλουθο τελικό χρόνο ημιζωής 3-5 ώρες. Μετά είτε την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση, το sildenafil αποβάλλεται με τη μορφή μεταβολιτών κυρίως στα κόπρανα (περίπου το 80 % της δόσης που χορηγήθηκε από του στόματος) και σε μικρότερο βαθμό στα ούρα (περίπου το 13 % της δόσης που χορηγήθηκε από το στόματος).

Φαρμακοκινητικά στοιχεία σε ειδικές ομάδες ασθενών

Ηλικιωμένοι

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

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε εθελοντές με ήπιου έως μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης = 30-80 ml/min), η φαρμακοκινητική του sildenafil δεν μεταβλήθηκε μετά από χορήγηση εφάπαξ από του στόματος δόσης των 50 mg. Σε εθελοντές με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min), η κάθαρση του sildenafil ήταν μειωμένη και είχε ως αποτέλεσμα την μέση αύξηση των AUC

και C_{max} κατά 100 % και 88 % αντίστοιχα, σε σύγκριση με εθελοντές ίδιας ηλικίας χωρίς νεφρική ανεπάρκεια. Επιπλέον, οι τιμές AUC και C_{max} για τον N-απομεθυλωμένο μεταβολίτη αυξήθηκαν σημαντικά κατά 200 % και 79 % αντίστοιχα, σε άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ηπατική ανεπάρκεια

Σε εθελοντές με ήπια έως μέτρια κίρρωση του ήπατος (Δείκτες Child-Pugh A και B), η κάθαρση του sildenafil ήταν μειωμένη και είχε ως αποτέλεσμα τη μέση αύξηση των AUC (85 %) και C_{max} (47 %), σε σύγκριση με εθελοντές ίδιας ηλικίας χωρίς ηπατική ανεπάρκεια. Επιπλέον, οι τιμές AUC και C_{max} για τον N-απομεθυλωμένο μεταβολίτη αυξήθηκαν σημαντικά κατά 154 % και 87 % αντιστοίχως σε κίρρωτικούς ασθενείς, συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η φαρμακοκινητική του sildenafil σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας δεν έχει μελετηθεί.

Φαρμακοκινητική του πληθυσμού

Σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, οι μέσες συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 20 – 50 % υψηλότερες έναντι του ερευνηθέντος εύρους δόσεων των 20 – 80 mg τρεις φορές την ημέρα σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Παρατηρήθηκε διπλασιασμός της C_{min} σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Από τα δύο ευρήματα προκύπτει χαμηλότερη κάθαρση και/ή υψηλότερη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του sildenafil σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές.

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Από την ανάλυση του φαρμακοκινητικού προφίλ του sildenafil σε ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν στις παιδιατρικές κλινικές μελέτες, το βάρος του σώματος έδειξε ότι είναι ένας καλός τρόπος πρόβλεψης της έκθεσης του φαρμάκου στα παιδιά. Οι συγκεντρώσεις του sildenafil στο πλάσμα υπολογίζεται ότι έχουν χρόνο ημιζωής που κυμαίνεται ανάμεσα σε 4,2 σε 4,4 ώρες, σε βάρος σώματος από 10 έως 70 kg και δεν έδειξαν κάποιες διαφορές που θα παρουσιάζονταν ως κλινικά σημαντικές. Η C_{max} μετά από μια εφάπαξ δόση sildenafil 20 mg που χορηγήθηκε από του στόματος υπολογίστηκε στα 49, 104 και 165 ng/ml για ασθενείς με βάρος 70, 20 και 10 kg, αντίστοιχα. Η C_{max} μετά από μια εφάπαξ δόση sildenafil 10 mg που χορηγήθηκε από του στόματος υπολογίστηκε στα 24, 53 και 85 ng/ml για ασθενείς με βάρος 70, 20 και 10 kg, αντίστοιχα. Η T_{max} υπολογίστηκε περίπου 1 ώρα μετά από την χορήγηση και ήταν σχεδόν ανεξάρτητη από το βάρος σώματος.

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, και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγή και ανάπτυξης.

Στα νεογνά αρουραίων, τα οποία έλαβαν πριν και μετά τη γέννηση 60 mg/kg sildenafil (δόση κατά περίπου 50 φορές μεγαλύτερη από την υπολογιζόμενη ανθρώπινη έκθεση στη δοσολογία 20mg τρεις φορές ημερησίως), παρατηρήθηκε μειωμένος αριθμός νεογνών ανά εγκυμοσύνη, μειωμένο βάρος νεογνού την πρώτη ημέρα και μειωμένη επιβίωση τεσσάρων ημερών. Σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν επιδράσεις σε εκθέσεις που κρίνονται επαρκώς μεγαλύτερες από τη μέγιστη έκθεση στον άνθρωπο, δείχνοντας μικρή σημασία ως προς την κλινική χρήση.

Δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες, με πιθανή σημασία σε κλινική χρήση, σε ζώα μετά από έκθεση σε επίπεδα κλινικά σχετιζόμενα, οι οποίες δεν παρατηρήθηκαν επίσης σε κλινικές μελέτες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Όξινο φωσφορικό ασβέστιο
Νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη
Υπρομελλόζη 2910 (E464)
Στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυψη δισκίου:
Υπρομελλόζη 2910 (E464)
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Λακτόζη μονοϋδρική
Τριακετίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

5 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

Κυψέλες PVC/Alu σε συσκευασίες των 90 δισκίων και των 300 δισκίων.
PVC / Alu διάτρητες συσκευασίες blister δόσης μονάδας που περιέχουν 15x1, 90x1 και 300x1 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης και άλλοι χειρισμοί

Καμία ειδική υποχρέωση για την απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1137/001
EU/1/16/1137/002
EU/1/16/1137/003
EU/1/16/1137/004
EU/1/16/1137/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Νοεμβρίου, 2016
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Αυγούστου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona
Ισπανία

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Ουτρέχτη
Ολλανδία

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Πολωνία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Granpidam 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Sildenafil

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg sildenafil (ως κιτρικό άλας).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

δισκίο

90 δισκία
300 δισκία
15x1 δισκίο
90x1 δισκίο
300x1 δισκίο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1137/001
EU/1/16/1137/002
EU/1/16/1137/003
EU/1/16/1137/004
EU/1/16/1137/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Granpidam 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ
BLISTERS**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Granpidam 20 mg δισκία
Sildenafil

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

A. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Granpidam 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία sildenafil

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Granpidam και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Granpidam
3. Πώς να πάρετε το Granpidam
4. Πιθανές παρενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Granpidam
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Granpidam και ποια είναι η χρήση του

Το Granpidam περιέχει τη δραστική ουσία sildenafil που ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων, που ονομάζονται αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5).

Το Granpidam μειώνει την αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες καθώς διευρύνει τα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων.

Το Granpidam χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων (πνευμονική αρτηριακή υπέρταση) σε ενήλικες και παιδιά και εφήβους από 1 έως 17 ετών.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Granpidam

Μην πάρετε το Granpidam:

- αν είστε αλλεργικός στο sildenafil ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- αν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν νιτρικά ή δότες οξειδίου του αζώτου όπως το νιτρικό αμύλιο. Τα φάρμακα αυτά δίνονται συχνά για ανακούφιση του άλγους στο στήθος (ή στηθάγχης). Το Granpidam μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη δράση των φαρμάκων αυτών. Ενημερώστε τον γιατρό σας αν παίρνετε κάποιο από αυτά τα φάρμακα. Αν δεν είστε βέβαιοι ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- αν παίρνετε ριοσιγουάτη. Αυτό το φάρμακο είναι για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (δηλ. υψηλή αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες) και χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης (δηλ. υψηλή αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες, λόγω θρομβώσεων). Οι αναστολείς PDE5, όπως το sildenafil, έχει αποδειχτεί ότι αυξάνουν την υποτασική επίδραση αυτού του φαρμάκου. Εάν λαμβάνετε ριοσιγουάτη ή δεν είστε σίγουρος ενημερώστε τον γιατρό σας.

- αν έχετε πρόσφατα υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιακή προσβολή, ή αν έχετε σοβαρό πρόβλημα με το συκώτι σας ή αν έχετε πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση (< 90/50 mmHg).
- αν παίρνετε κάποιο φάρμακο για τη θεραπεία μυκητιάσεων όπως κετοконаζόλη ή ιτρακοναζόλη ή φάρμακα που περιέχουν ριτοναβίρη (για λοίμωξη HIV).
- αν είχατε ποτέ απώλεια της όρασης εξαιτίας ενός προβλήματος ροής του αίματος προς το οπτικό νεύρο στο μάτι που ονομάζεται μη αρτηριτιδική πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (NAION).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Granpidam εάν:

- η ασθένεια σας οφείλεται σε απόφραξη ή στένωση φλέβας στους πνεύμονες και όχι σε απόφραξη ή στένωση αρτηρίας.
- έχετε σοβαρό πρόβλημα με την καρδιά σας
- έχετε πρόβλημα στις κοιλίες της καρδιάς σας, οι οποίες είναι οι κοιλότητες που αντλούν αίμα
- έχετε υψηλή πίεση αίματος στα αιμοφόρα αγγεία στους πνεύμονες
- έχετε χαμηλή αρτηριακή πίεση στην ανάπαυση
- χάνετε μεγάλη ποσότητα σωματικών υγρών (αφυδάτωση) που μπορεί να παρουσιαστεί όταν ιδρώνετε πολύ ή δεν πίνετε αρκετά υγρά. Αυτό μπορεί να συμβεί εάν είστε άρρωστος με πυρετό, έμετο, ή διάρροια
- έχετε μια σπάνια, κληρονομική πάθηση των ματιών (μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια).
- έχετε μια διαταραχή των ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος (δρεπανοκυτταρική αναιμία), καρκίνο των κυττάρων του αίματος (λευχαιμία), καρκίνο του μυελού των οστών (πολλαπλό μυέλωμα) ή εάν έχετε οποιαδήποτε ασθένεια ή δυσμορφία στο πέος σας.
- στην τρέχουσα περίοδο έχετε έλκος του στομάχου ή κάποια διαταραχή της πήξης του αίματος (όπως η αιμορροφιλία) ή προβλήματα ρινικής αιμορραγίας.
- παίρνετε φάρμακα για τη στυτική δυσλειτουργία

Κατά τη θεραπεία της ανδρικής στυτικής δυσλειτουργίας, αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες στην όραση, με τη χρήση αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5, συμπεριλαμβανομένου και του sildenafil, με άγνωστη συχνότητα: μερική, ξαφνική, προσωρινή ή μόνιμη μείωση ή απώλεια της όρασης στο ένα ή και στα δύο μάτια.

Αν σας συμβεί ξαφνική μείωση ή απώλεια της όρασης, **σταματήστε να παίρνετε Granpidam και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας** (βλέπε επίσης παράγραφο 4).

Έχει αναφερθεί παρατεταμένη και ορισμένες φορές οδυνηρή στύση σε άνδρες μετά από λήψη του sildenafil. Εάν έχετε στύση, η οποία διαρκεί συνεχόμενα για περισσότερο από 4 ώρες, **σταματήστε να παίρνετε Granpidam και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας** (βλέπε επίσης παράγραφο 4).

Ειδικές προειδοποιήσεις για ασθενείς με νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα:

Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν έχετε νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα, καθώς πιθανόν να χρειασθεί προσαρμογή της δόσης.

Παιδιά

Το Granpidam δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά κάτω του 1 έτους

Άλλα φάρμακα και Granpidam

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

- Φάρμακα που περιέχουν νιτρικά ή δότες οξειδίου του αζώτου όπως το νιτρικό αμύλιο. Τα φάρμακα αυτά δίνονται συχνά για ανακούφιση της στηθάγχης ή «πόνου στο στήθος» (βλέπε παράγραφο 2. μην πάρετε το Granpidam)
- Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν ήδη λαμβάνετε ριοσιγουάτη.
- Θεραπείες για την πνευμονική υπέρταση (π.χ. βοσεντάνη, ιλοπρόστη)

- Φάρμακα που περιέχουν St. John's Wort (φυτικό φαρμακευτικό προϊόν), ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται στην θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων), καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη (χρησιμοποιούνται, μεταξύ άλλων, για την θεραπεία της επιληψίας)
- Φάρμακα που αραιώνουν το αίμα (για παράδειγμα βαρφαρίνη) αν και δεν είχαν ως αποτέλεσμα κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια
- Φάρμακα που περιέχουν ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη (αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων), σακουιναβίρη (για λοίμωξη HIV) ή νεφαζοδόνη (για κατάθλιψη), καθώς πιθανόν να χρειασθεί προσαρμογή της δόσης σας.
- Άλφα-αναστολείς (π.χ. δοξαζοσίνη), για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή προβλημάτων του προστάτη, καθώς ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα που να καταλήξουν στην μείωση της αρτηριακής σας πίεσης (π.χ. ζάλη, καρηβαρία).
- Φάρμακα που περιέχουν σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας

Το Granpidam με τροφές και ποτά

Δεν πρέπει να πίνετε χυμό grapefruit ενώ βρίσκεστε υπό θεραπεία με Granpidam.

Κύηση και θηλασμός

Αν είστε έγκυος, ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο. Το Granpidam δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο.

Το Granpidam δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός εάν χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης.

Το Granpidam απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σας σε πολύ χαμηλά επίπεδα και δεν θα ήταν αναμενόμενο να βλάψει το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Granpidam μπορεί να προκαλέσει ζάλη και να επηρεάσει την όραση. Θα πρέπει να γνωρίζετε πώς αντιδρά ο οργανισμός σας στο φάρμακο, προτού οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανές.

Το Granpidam περιέχει λακτόζη

Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας, ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, συμβουλευθείτε τον πριν λάβετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Granpidam περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

3. Πώς να πάρετε το Granpidam

Να παίρνετε πάντοτε αυτό το φάρμακο αυστηρώς σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες είναι 20 mg τρεις φορές την ημέρα (λαμβάνεται ανά διάστημα 6 έως 8 ωρών), με ή χωρίς φαγητό.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Για παιδιά και εφήβους ηλικίας 1 έως 17 ετών, η συνιστώμενη δόση είναι είτε 10 mg τρεις φορές την ημέρα για παιδιά και εφήβους ≤ 20 kg ή 20 mg τρεις φορές την ημέρα για παιδιά και εφήβους > 20 kg, και λαμβάνεται με ή χωρίς την συνοδεία φαγητού. Υψηλότερες δόσεις δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε παιδιά. Αυτό το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε περίπτωση χορήγησης 20 mg τρεις φορές ημερησίως. Άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές ενδέχεται να είναι πιο

κατάλληλες για χορήγηση σε ασθενείς ≤ 20 kg και άλλους νεότερους ασθενείς, οι οποίοι δεν μπορούν να καταπιούν τα δισκία.

Αν πάρετε μεγαλύτερη δόση Granpidam από όσο πρέπει

Δεν πρέπει να πάρετε περισσότερο φάρμακο απ' όσο σας συνιστά ο γιατρός σας.

Αν πάρετε περισσότερο φάρμακο απ' όσο σας έχει συνταγογραφηθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως. Αν λάβετε περισσότερο Granpidam από ότι πρέπει μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Αν ξεχάσετε να πάρετε το Granpidam

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Granpidam, πάρτε μια δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και κατόπιν συνεχίστε να παίρνετε το φάρμακο σας τις συνήθεις ώρες. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που παραλείψατε.

Αν σταματήσετε να παίρνετε Granpidam

Η ξαφνική διακοπή της θεραπείας με το Granpidam μπορεί να χειροτερεύσει τα συμπτώματά σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε Granpidam αν δεν σας το πει ο γιατρός σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να μειώσετε τη δόση για λίγες μέρες πριν σταματήσετε εντελώς τη θεραπεία.

Αν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αν βιώσετε οποιεσδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε Granpidam και να επικοινωνήσετε αμέσως με έναν γιατρό (βλέπε επίσης παράγραφο 2):

- αν παρουσιάσετε ξαφνική μείωση ή απώλεια της όρασης (άγνωστη συχνότητα).
- αν παρουσιάσετε στύση συνεχούς διάρκειας μεγαλύτερης των 4 ωρών. Παρατεταμένες και ορισμένες φορές οδυνηρές στύσεις έχουν αναφερθεί σε άνδρες μετά τη λήψη sildenafil (άγνωστη συχνότητα).

Ενήλικες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πολύ συχνά (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους) ήταν κεφαλαλγία, έξαψη στο πρόσωπο, δυσπεψία, διάρροια και πόνος στα χέρια ή στα πόδια.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν συχνά (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους) περιλάμβαναν: υποδερμική λοίμωξη, γριπώδη συμπτώματα, φλεγμονή στους κόλπους της μύτης, μειωμένο αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), κατακράτηση υγρών, δυσκολία στον ύπνο, άγχος, ημικρανία, τρέμουλο, αίσθημα νηγμού, αίσθημα καύσου, μειωμένη αίσθηση αφής, αιμορραγία στο οπίσθιο μέρος του οφθαλμού, επιδράσεις στην όραση, θάμβος οράσεως και ευαισθησία στο φως, επιδράσεις στην οπτική αντίληψη των χρωμάτων, ερεθισμένους οφθαλμούς, εστίες αιμορραγίας στον οφθαλμό/εξέρυθρους οφθαλμούς, ίλιγγο, βρογχίτιδα, ρινική αιμορραγία, καταρροή, βήχα, βουλωμένη μύτη, φλεγμονή του στομάχου, γαστρεντερίτιδα, αίσθημα καύσου κάτω από το στήθος, αιμορροΐδες, διάταση της κοιλίας, ξηροστομία, απώλεια τριχών, ερυθρότητα του δέρματος, νυκτερινούς ιδρώτες, μυικούς πόνους, οσφυαλγία και αυξημένη θερμοκρασία του σώματος

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί λιγότερο συχνά (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους) συμπεριελάμβαναν: μειωμένη οξύτητα της όρασης, διπλωπία, μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό, αιμορραγία πέους, παρουσία αίματος στο σπέρμα και/ή στα ούρα και διόγκωση του μαστού στους άνδρες.

Έχει επίσης αναφερθεί δερματικό εξάνθημα και αιφνίδια μείωση ή απώλεια της ακοής και μειωμένη αρτηριακή πίεση με άγνωστη συχνότητα (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Παιδιά και έφηβοι

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί συχνά (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα): πνευμονία, καρδιακή ανεπάρκεια, δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, καταπληξία που σχετίζεται με την καρδιά, υψηλή πίεση αίματος στους πνεύμονες, πόνος στο στήθος, λιποθυμία, λοίμωξη του αναπνευστικού, βρογχίτιδα, ιογενής λοίμωξη στο στομάχι και στο έντερο, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και κοιλότητα στα δόντια.

Οι παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρήθηκαν ότι είναι σχετιζόμενες με την θεραπεία και αναφέρθηκαν μη συχνά (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα), αλλεργική αντίδραση (όπως δερματικό εξάνθημα, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών και της γλώσσας, αναπνευστικό συριγμό, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση), σπασμοί, ακανόνιστος καρδιακός παλμός, εξασθένηση της ακοής, λαχάνιασμα, φλεγμονή του πεπτικού συστήματος, αναπνευστικός συριγμός λόγω διαταραχής της ροής του αέρα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί πολύ συχνά (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) ήταν πονοκέφαλος, έμετος, λοίμωξη του λαιμού, πυρετός, διάρροια, γρίπη και ρινορραγία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί συχνά (μπορούν να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα) ήταν ναυτία, αυξημένες στύσεις, πνευμονία και καταρροή.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Granpidam

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία κυψέλης (blister) μετά τη λέξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Granpidam

- Η δραστική ουσία είναι το sildenafil. Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg sildenafil (ως κιτρικό άλας).
- Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, όξινο φωσφορικό ασβέστιο, νατρίουχος διασταυρούμενη καρμελλόζη (βλ. παράγραφο 2 «Το Granpidam περιέχει νάτριο»), υπομελλόζη 2910 (E464), στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυψη δισκίου: υπομελλόζη 2910 (E464), διοξείδιο του τιτανίου (E171), λακτόζη μονοϋδρική, τριακετίνη.

Εμφάνιση του Granpidam και περιεχόμενο της συσκευασίας

Στρογγυλού σχήματος, αμφίκυρτα, με διάμετρο περίπου 6,6 mm, λευκά έως υπόλευκα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένη την ένδειξη «20» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη.

Τα Granpidam 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία παρέχονται σε συσκευασίες κυψέλης (blister) από PVC/Alu οι οποίες περιέχουν 90 δισκία και 300 δισκία.

Granpidam 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία παρέχονται επίσης σε PVC / Alu διάτρητες μονάδα συσκευασίες blister μιας δόσης που περιέχουν 15x1, 90x1 και 300x1 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορία και παρασκευαστής

Κάτοχος της Αδείας Κυκλοφορίας:

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

Παρασκευαστής:

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Ουτρέχτη
Ολλανδία

ή

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, 08040 Barcelona,
Ισπανία

ή

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Πολωνία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.