

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fildlata, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera cytrynian syldenafilu w ilości odpowiadającej 25 mg syldenafilu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 62,38 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Tabletki 25 mg są niebieskie, eliptyczne, obustronnie wypukłe, oznakowane „SL25” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Fildlata jest wskazany do stosowania u dorosłych mężczyzn z zaburzeniami erekcji, czyli niezdolnością uzyskania lub utrzymania erekcji prącia wystarczającej do odbycia stosunku seksualnego.

Dla skutecznego działania produktu leczniczego Fildlata, konieczna jest stymulacja seksualna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dorosłych

Zalecaną dawką jest 50 mg przyjmowane, w zależności od potrzeb, na około 1 godzinę przed planowaną aktywnością seksualną. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu, dawka może być zwiększona do 100 mg lub zmniejszona do 25 mg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 100 mg. Nie zaleca się stosowania leku częściej niż 1 raz na dobę. Jeżeli produkt leczniczy Fildlata jest zażywany podczas posiłku, początek działania może być opóźniony w porównaniu do przyjęcia leku na czczo (patrz punkt 5.2).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawki (≥ 65 lat).

Zaburzenia czynności nerek

Zalecenia dotyczące dawkowania opisane w punkcie „Stosowanie u dorosłych” odnoszą się do pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 3080 ml/min).

Ponieważ klirens syldenafilem jest zmniejszony u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu, dawka może być stopniowo zwiększona do 50 mg, maksymalnie do 100 mg (w razie konieczności).

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ klirens syldenafilem jest zmniejszony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (np. marskość wątroby), należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu, dawka może być stopniowo zwiększona do 50 mg, maksymalnie do 100 mg (w razie konieczności).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Fildlata nie jest wskazany u osób w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze

Nie zaleca się stosowania rytonawiru jednocześnie z syldenafilem (patrz punkt 4.4). U pacjentów stosujących jednocześnie inhibitory izoenzymu CYP3A4 należy rozważyć podanie dawki początkowej 25 mg (patrz punkt 4.5).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego u pacjentów przyjmujących leki α adrenolityczne stan powinien być stabilny przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Ponadto, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 25 mg (patrz punkty 4.4 oraz 4.5).

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zgodnie ze znanym działaniem produktu na przemiany tlenu azotu i cyklicznego monofosofranu guanozyny (cGMP) (patrz punkt 5.1), syldenafil nasila hipotensyjne działanie azotanów. Jednoczesne podawanie syldenafilem z lekami uwalniającymi tlenek azotu (np. azotanem amylu) lub azotanami w innych postaciach jest, w związku z tym, przeciwwskazane.

Nie należy stosować preparatów przeznaczonych do leczenia zaburzeń erekcji u pacjentów, u których aktywność seksualna nie jest zalecana (np. u pacjentów z ciężkimi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego jak niestabilna dusznica bolesna lub ciężka niewydolność serca).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE5, w tym syldenafilem, i leków pobudzających cyklazę guanylową, takich jak riocyguat, jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).

Lek Fildlata jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy utracili zdolność widzenia w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego, (NAION, ang. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy), niezależnie od tego, czy miało to związek, czy też nie, z wcześniejszą ekspozycją na inhibitory PDE5 (patrz punkt 4.4).

Nie badano bezpieczeństwa syldenafilem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, niedociśnieniem tętniczym (ciśnienie krwi < 90/50 mm Hg), niedawno przeżytym zawałem serca lub udarem mózgu oraz z dziedzicznymi chorobami zwyrodnieniowymi siatkówki, takimi jak *retinitis pigmentosa* (niewielka część tych pacjentów ma genetycznie uwarunkowane zaburzenia fosfodiesterazy siatkówki). Dlatego, stosowanie syldenafilem u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego należy przeprowadzić wywiad lekarski i badanie przedmiotowe w celu rozpoznania i określenia przyczyn zaburzeń erekcji.

Sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka

Ponieważ z aktywnością seksualną wiąże się pewne ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności układu krążenia, przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji lekarz powinien ocenić stan układu sercowo-naczyniowego pacjenta. Syldenafil ma właściwości rozszerzania naczyń krwionośnych, co powoduje łagodne i przejściowe obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1). Przed zaleceniem syldenafilu lekarz powinien starannie ocenić, czy pacjent może być wrażliwy na działanie rozszerzające naczynia, zwłaszcza podczas aktywności seksualnej. Pacjenci ze zwiększoną wrażliwością na preparaty rozszerzające naczynia krwionośne to pacjenci ze zwężeniem odpływu z lewej komory serca (np. ze zwężeniem zastawki aortalnej, kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu), lub pacjenci z rzadkim zespołem atrofii wielonarządowej, charakteryzującym się znacznie zaburzoną kontrolą ciśnienia tętniczego krwi przez autonomiczny układ nerwowy.

Produkt leczniczy Fildlata nasila działanie hipotensyjne azotanów (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym zawał serca, niestabilną dławicę piersiową, nagły zgon sercowy, komorowe zaburzenia rytmu, krwotok mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienny, nadciśnienie i niedociśnienie powiązane czasowo ze stosowaniem syldenafilu.

Większość pacjentów, u których wystąpiły powyższe zaburzenia, należała do grupy z czynnikami ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Wiele z tych działań wystąpiło w czasie lub krótko po stosunku seksualnym, a kilka przypadków u osób, które zażyły syldenafil, zanim doszło do stosunku seksualnego. Nie można jednoznacznie określić, czy te zdarzenia są powiązane bezpośrednio z tymi lub innymi czynnikami.

Priapizm

Produkty stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji, w tym syldenafil, należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi deformacjami prącia (takimi jak zagięcie, zwłóknienie ciał jamistych lub choroba Peyroniego) lub u pacjentów ze schorzeniami predysponującymi do wystąpienia priapizmu (jak niedokrwistość sierpowata, szpiczak mnogi lub białaczka).

Po dopuszczeniu syldenafilu do obrotu zgłaszano przypadki przedłużonych erekcji i priapizmu. W przypadku erekcji utrzymującej się dłużej niż 4 godziny pacjent powinien natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną. Jeśli priapizm nie będzie natychmiast leczony, może dojść do uszkodzenia tkanki prącia i trwałej utraty potencji.

Jednoczesne stosowanie z innymi inhibitorami PDE5 lub innymi sposobami leczenia zaburzeń erekcji

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności syldenafilu w połączeniu z innymi inhibitorami PDE5, terapiami tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) z zastosowaniem syldenafilu (REVATIO) czy innymi sposobami leczenia zaburzeń erekcji. W związku z tym nie zaleca się takiego połączenia.

Wpływ na wzrok

W związku z przyjmowaniem syldenafilu i innych inhibitorów PDE5 spontanicznie zgłaszano występowanie ubytków widzenia (patrz punkt 4.8). Przypadki nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego, rzadko występującej choroby, były zgłaszane spontanicznie i w badaniu obserwacyjnym w związku z przyjmowaniem syldenafilu i innych inhibitorów PDE5 (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów, aby w przypadku nagłych problemów z widzeniem

przerwali stosowanie produktu leczniczego Fildlata i natychmiast zgłosili się na konsultację do lekarza (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie z rytonawirem

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania syldenafilu i rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z lekami α -adrenolitycznymi

Zaleca się ostrożność podczas podawania syldenafilu pacjentom stosującym leki α -adrenolityczne, ponieważ jednoczesne podanie obu leków może powodować objawowe niedociśnienie tętnicze u nielicznych, wrażliwych pacjentów (patrz punkt 4.5). Prawdopodobieństwo takiego działania występuje w ciągu 4 godzin przyjęcia syldenafilu. W celu zminimalizowania potencjalnego ryzyka wystąpienia hipotonii ortostatycznej, pacjenci powinni być stabilni hemodynamicznie podczas leczenia alfa-blokerami przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia syldenafilem w dawce 25 mg (patrz punkt 4.2). Ponadto, lekarz powinien poinformować pacjenta, jak należy postępować w przypadku wystąpienia objawów hipotonii ortostatycznej. Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich krwinkach płytkowych wykazały, że syldenafil nasila przeciwwagregacyjne działanie nitroprusydku sodu. Brak informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafilu u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi lub czynną chorobą wrzodową. W związku z tym, u tych pacjentów syldenafil należy podawać tylko po dokładnym rozważeniu możliwych korzyści oraz ryzyka.

Wpływ na krwawienie

Produkt leczniczy Fildlata zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy Fildlata nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Kobiety

Produkt leczniczy Fildlata nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na syldenafil

Badania *in vitro*

Syldenafil jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 (CYP), izoenzymy 3A4 (głównie) i 2C9 (w mniejszym stopniu). W związku z tym, inhibitory tych izoenzymów mogą zmniejszać klirens syldenafilu, zaś induktory tych izoenzymów mogą zwiększać klirens syldenafilu.

Badania *in vivo*

Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych uzyskanych z badań klinicznych wykazała zmniejszenie klirensu syldenafilu podczas jednoczesnego jego stosowania z inhibitorami enzymu CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, erytromycyna, cymetydyna).

Chociaż u tych pacjentów nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych, w czasie jednoczesnego stosowania syldenafilu i inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej 25 mg.

Jednoczesne podawanie inhibitora proteazy HIV, rytonawiru, który jest silnym inhibitorem cytochromu P450, w stanie równowagi stacjonarnej (500 mg dwa razy na dobę) oraz syldenafilu (jednorazowa dawka 100 mg) powodowało zwiększenie o 300% (4 razy) C_{max} syldenafilu i AUC syldenafilu w osoczu o 1000% (11 razy). Po upływie 24 godzin stężenie syldenafilu w osoczu wynosiło wciąż około 200 ng/ml, w porównaniu ze stężeniem około 5 ng/ml po podaniu samego syldenafilu. Wyniki te są spójne z wpływem rytonawiru na liczne substraty cytochromu P450. Syldenafil nie wpływał na

farmakokinetykę rytonawiru. W oparciu o powyższe dane farmakokinetyczne, nie zaleca się jednoczesnego podawanie syldenafilu i rytonawiru (patrz punkt 4.4). W żadnym przypadku maksymalna dawka syldenafilu nie powinna przekraczać 25 mg w ciągu 48 godzin.

Jednoczesne podawanie inhibitora proteazy HIV, sakwinawiru, inhibitora CYP3A4, w stanie równowagi stacjonarnej (1200 mg trzy razy na dobę) oraz syldenafilu (pojedyncza dawka 100 mg) powodowało zwiększenie o 140% C_{max} syldenafilu i AUC syldenafilu w osoczu o 210%. Syldenafil nie wpływał na farmakokinetykę sakwinawiru (patrz punkt 4.2).

Można spodziewać się, że silniejsze inhibitory CYP3A4, jak ketokonazol i itrakonazol będą wywierały znaczniejszy wpływ.

Po podaniu jednorazowej dawki syldenafilu 100 mg z erytromycyną, umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, w stanie równowagi stacjonarnej (500 mg dwa razy na dobę przez 5 dni), ekspozycja układowa (AUC) syldenafilu zwiększyła się o 182%. U zdrowych ochotników, nie wykazano wpływu azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC, C_{max} , t_{max} , stałą szybkości eliminacji lub czas półtrwania syldenafilu lub jego głównych, krążących metabolitów. Po jednoczesnym podaniu syldenafilu (50 mg) zdrowym ochotnikom i cymetydyny (800 mg), inhibitora cytochromu P450 i nieswoistego inhibitora CYP3A4, stężenie syldenafilu w osoczu było zwiększone o 56%.

Sok grejpfrutowy, który jest słabym inhibitorem CYP3A4 w ścianie jelit i może powodować umiarkowane zwiększenie stężenia syldenafilu w osoczu.

Jednorazowe dawki leków zobojętniających kwas solny (magnezu wodorotlenek lub glinu wodorotlenek) nie wpływały na dostępność biologiczną syldenafilu.

Pomimo, że nie przeprowadzono badań nad swoistymi interakcjami ze wszystkimi produktami leczniczymi, analiza populacyjna danych farmakokinetycznych wykazała brak wpływu na parametry farmakokinetyczne syldenafilu podczas jednoczesnego stosowania z produktami hamującymi CYP2C9 (takie jak tolbutamid, warfaryna, fenytoina), inhibitorami CYP2D6 (takie jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), tiazydami i pochodnymi diuretykami, diuretykami pętlowymi i oszczędzającymi potas, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami kanału wapniowego, antagonistami receptora adrenergicznego beta lub produktami indukującymi metabolizm cytochromu P450 (jak ryfampicyna, barbiturany). W badaniu z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej jednoczesne podawanie antagonisty endoteliny — bozentanu (induktora izoenzymu CYP3A4 [umiarkowany], CYP2C9 oraz prawdopodobnie CYP2C19) w stanie stacjonarnym (125 mg dwa razy na dobę) z syldenafilem w stanie stacjonarnym (80 mg trzy razy na dobę) powodowało spadek wartości AUC i C_{max} syldenafilu odpowiednio o 62,6% i 55,4%. Z tego powodu oczekuje się, że jednoczesne podawanie silnych induktorów izoenzymu CYP3A4, takich jak ryfampina, spowoduje znaczne zmniejszenie stężenia syldenafilu w osoczu.

Nikorandyl jest hybrydowym produktem zawierającym aktywator kanału potasowego oraz azotan. Ze względu na zawartość azotanu, produkt może powodować poważne interakcje z syldenafilem.

Wpływ syldenafilu na inne produkty lecznicze

Badania in vitro

Syldenafil jest słabym inhibitorem cytochromu P450, izoenzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Ponieważ maksymalne stężenie syldenafilu w osoczu wynosi około $1 \mu M$ po podaniu zalecanej dawki, jest mało prawdopodobne, aby syldenafil zmieniał klirens substratów tych izoenzymów.

Brak danych dotyczących interakcji syldenafilu z niespecyficznymi inhibitorami fosfodiesterazy, jak teofilina lub dypirydamol.

Badania in vivo

Zgodnie ze znanym działaniem na metabolizm kwasu azotowego/cGMP (patrz punkt 5.1), wykazano że syldenafil nasila działanie hipotensyjne azotanów i jednoczesne podawanie leków uwalniających tlenek azotu lub azotanami w jakiegokolwiek postaci jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Riocyguat: Badania przedkliniczne wykazały nasilone działanie obniżające ciśnienie krwi w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów PDE5 i riocyguatu. W badaniach klinicznych wykazano nasilenie działania hipotensyjnego inhibitorów PDE5 przez riocyguat. W badanej populacji nie wykazano korzystnego działania klinicznego takiego połączenia. Jednoczesne stosowanie riocyguatu i inhibitorów PDE5, w tym syldenafilu, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie syldenafilu pacjentom przyjmującym leki α adrenolityczne może powodować objawy hipotonii u niewielkiej grupy osób wrażliwych. Jest to najbardziej prawdopodobne w ciągu 4 godzin po zażyciu dawki syldenafilu (patrz punkty 4.2 oraz 4.4). W trzech swoistych badaniach interakcji podawano jednocześnie lek α adrenolityczny- doksazosynę (4 mg i 8 mg) i syldenafil (25 mg, 50 mg lub 100 mg) pacjentom z łagodnym przerostem prostaty (BPH), którzy byli stabilni hemodynamicznie podczas leczenia doksazosyną. W tej badanej populacji średnie dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej na plecach wynosiło odpowiednio 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg i 8/4 mm Hg, a średnie dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi w pozycji stojącej wynosiło odpowiednio 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg i 4/5 mm Hg. Jeśli syldenafil i doksazosyna były podawane razem pacjentom, którzy byli stabilni podczas leczenia doksazosyną, w nielicznych przypadkach występowały objawy niedociśnienia ortostatycznego. Obejmowały one zawroty głowy oraz zamroczenie, ale nie dochodziło do omdleń.

Nie wykazano występowania znaczących interakcji, jeśli syldenafil (50 mg) był podawany jednocześnie z tolbutamidem (250 mg) lub warfaryną (40 mg), produktami metabolizowanymi przez CYP2C9.

Syldenafil (50 mg) nie zwiększał wydłużenia czasu krwawienia po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego (150 mg).

Syldenafil (50 mg) nie nasila hipotensyjnego działania alkoholu u zdrowych ochotników, u których średnie, największe stężenie alkoholu we krwi wynosiło 80 mg/dl.

Nie stwierdzono różnic w występowaniu objawów niepożądanych u pacjentów przyjmujących syldenafil (w porównaniu do stosujących placebo) jednocześnie z następującymi lekami hipotensyjnymi: lekami moczopędnymi, beta-blokerami, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami angiotensyny II, lekami przeciwnadciśnieniowymi (rozszerzającymi naczynia i działającymi ośrodkowo), blokującymi neurony adrenergiczne, blokerami kanału wapniowego i lekami blokującymi receptory alfa-adrenergiczne. W specjalnym badaniu interakcji, gdy syldenafil (100 mg) był podawany pacjentom z nadciśnieniem tętniczym razem z amlodypiną, stwierdzono dodatkowe zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji leżącej o 8 mm Hg. Odpowiadające temu dodatkowe zmniejszenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej wynosiło 7 mm Hg. Wartości dodatkowego obniżenia ciśnienia tętniczego były podobne do obserwowanych po podaniu samego syldenafilu zdrowym ochotnikom (patrz punkt 5.1).

Syldenafil (100 mg) w stanie stacjonarnym, nie wpływał na farmakokinetykę inhibitorów proteazy HIV, sakwinawiru i rytonawiru, które są substratami CYP3A4.

U zdrowych ochotników płci męskiej syldenafil w stanie stacjonarnym (80 mg trzy razy na dobę) powodował zwiększenie wartości AUC bozentanu o 49,8% oraz C_{max} bozentanu o 42% (125 mg dwa razy na dobę).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Lek Fildlata nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

Nie przeprowadzono odpowiednich, ściśle kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

W badaniach nad rozrodem przeprowadzonych u szczurów i królików po doustnym podaniu syldenafilu nie stwierdzono znaczących działań niepożądanych.

Po podaniu jednorazowej doustnej dawki 100 mg syldenafilu u zdrowych ochotników nie stwierdzono zmian w ruchliwości ani morfologii plemników (patrz punkt 5.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

Ponieważ podczas badań klinicznych z zastosowaniem syldenafilu zgłaszano występowanie zawrotów głowy i zaburzeń widzenia, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na produkt leczniczy Fildlata przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa syldenafilu oparty jest na danych dotyczących 9570 pacjentów z 74 badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanych placebo. Działania niepożądane najczęściej zgłaszane przez pacjentów przyjmujących syldenafil w badaniach klinicznych to ból głowy, nagle zaczerwienienie, niestrawność, obrzęk błony śluzowej nosa, zawroty głowy, nudności, uderzenia gorąca, zaburzenia widzenia, widzenie na niebiesko oraz niewyraźne widzenie.

Dane dotyczące działań niepożądanych gromadzone w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po dopuszczeniu leku do obrotu dotyczą okresu ponad 10 lat. Ponieważ nie wszystkie działania niepożądane są zgłaszane, nie jest możliwe wiarygodne ustalenie częstości występowania tych działań.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli wymieniono wszystkie istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, których częstość występowania w badaniach klinicznych przewyższała częstość występowania analogicznych zdarzeń u pacjentów przyjmujących placebo. Działania te są pogrupowane wg klasyfikacji układowo-narządowej i częstości ich występowania (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, których częstość występowania przewyższała częstość występowania analogicznych zdarzeń u pacjentów przyjmujących placebo w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, które miały miejsce po dopuszczeniu leku do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Niezbyt nosa	
Zaburzenia układu				Nadwrażliwość

immunologicznego Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Senność, niedoczulica	Udar naczyniowy mózgu, przemijający napad niedokrwieny, drgawki*, nawracające napady drgawkowe*, omdlenie
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia barwnego**, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie	Zaburzenia łzawienia***, ból oczu, światłowstręt, fotopsja, przekrwienie oka, jaskrawe widzenie, zapalenie spojówek	Nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION)*, zamknięcie naczyń siatkówki*, krwotok siatkówkowy, retinopatia miażdżycowa, zaburzenia siatkówki, jaskra, ubytki pola widzenia, widzenie podwójne, zmniejszona ostrość widzenia, krótkowzroczność, niepomaga widzenia, zmętnienie ciała szklistego, zaburzenie tęczówki, rozszerzenie źrenicy, widzenie obwódek wokół źródeł światła (ang. <i>halo vision</i>), obrzęk oka, obrzemienie oka, zaburzenia oka, przekrwienie spojówek, podrażnienie oka, nieprawidłowe odczucia we wnętrzu oka, obrzęk powieki, odbarwienie twardówki
Zaburzenia ucha i błędniaka			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szumy uszne	Utrata słuchu
Zaburzenia serca			Tachykardia, kołatania serca	Nagły zgon sercowy*, zawał mięśnia sercowego, komorowe zaburzenia rytmu, migotanie przedsionków, dusznica bolesna niestabilna
Zaburzenia naczyniowe		Nagłe zaczerwienie nie, uderzenia gorąca	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Uczucie zatkanego nosa	Krwawienie z nosa, zatkanie zatok	Uczucie ucisku w gardle, obrzęk nosa, suchość błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, niestrawność	Choroba refluksowa przełyku, wymioty, ból w	Niedoczulica jamy ustnej

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	górnej części jamy brzusznej, suchość w ustach Wysypka	Zespół Stevensa-Johnsona (SJS)*, martwica toksyczna naskórka (TEN)*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni, ból w kończynie	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwiomocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Krwawienie z prącia, priapizm*, krwawa sperma, nasiloną erekcja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, uczucie gorąca	Drażliwość
Badania diagnostyczne	Przyspieszona akcja serca	

*Zgłaszane tylko po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

**Zaburzenia widzenia barwnego: widzenie na zielono, chromatopsja, widzenie na niebiesko, widzenie na czerwono, widzenie na żółto

***Zaburzenia łzawienia: zespół suchego oka, zaburzenie łzawienia, zwiększone łzawienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników po podaniu jednorazowych dawek do 800 mg, działania niepożądane były podobne do działań obserwowanych po podaniu mniejszych dawek, lecz występowały z większą częstością i większym nasileniem. Dawki 200 mg nie powodowały większej skuteczności, natomiast częstość występowania działań niepożądanych (ból głowy, uderzenia gorąca, zawroty głowy, dyspepsja, uczucie zatkanego nosa, zmiany widzenia) była zwiększona.

W przypadku przedawkowania w zależności od objawów należy zastosować standardowe leczenie podtrzymujące. Syldenafil jest silnie wiązany z białkami osocza i nie jest wydalany z moczem, dlatego nie należy spodziewać się, aby zastosowanie dializy przyspieszyło klirens syldenafilu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne; leki stosowane w zaburzeniach erekcji, kod ATC: G04B E03

Mechanizm działania

Sildenafil jest produktem do stosowania doustnego przeznaczonym do leczenia zaburzeń erekcji. W naturalnych warunkach, tj. podczas stymulacji seksualnej, przywraca zaburzony mechanizm erekcji poprzez zwiększenie dopływu krwi do prącia.

Fizjologiczny mechanizm odpowiedzialny za erekcję prącia obejmuje uwalnianie tlenku azotu (NO) w ciałach jamistych w czasie pobudzenia seksualnego. Tlenek azotu następnie aktywuje enzym cyklazę guanylową, co zwiększa stężenie cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Powoduje to rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych, umożliwiając napływ krwi do prącia.

Sildenafil jest silnym, selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE5) swoistej dla cGMP w ciałach jamistych, która jest odpowiedzialna za rozkład cGMP. Sildenafil wywołuje erekcję poprzez działanie obwodowe. Sildenafil nie ma bezpośredniego działania zwiotczającego na izolowane ludzkie ciała jamiste, natomiast znacznie nasila bezpośrednie działanie zwiotczające NO na tę tkankę. Podczas pobudzenia szlaku NO/cGMP, co ma miejsce podczas stymulacji seksualnej, zahamowanie PDE5 poprzez sildenafil powoduje zwiększenie stężenia cGMP w ciałach jamistych. Pobudzenie seksualne jest zatem konieczne, aby sildenafil mógł wywierać zamierzone działanie farmakologiczne.

Działanie farmakodynamiczne

Badania *in vitro* wykazały, że sildenafil jest selektywny w stosunku do PDE5, który bierze udział w procesie erekcji. Jego działanie jest silniejsze w stosunku do PDE5, niż do innych znanych fosfodiesteraz. Jest 10 razy bardziej selektywny w stosunku do izoformy PDE6, która bierze udział w przekazywaniu bodźców świetlnych przez siatkówkę. Stosowany w maksymalnych zalecanych dawkach, sildenafil działa na PDE5 80krotnie bardziej selektywnie niż na PDE1 oraz ponad 700krotnie bardziej selektywnie na PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. W szczególności, sildenafil wykazuje ponad 4000 razy większą selektywność w stosunku do PDE5 niż do PDE3, swoistej dla cAMP izoformy fosfodiesterazy, wpływającej na kurczliwość mięśnia sercowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Aby ocenić przedział czasowy, w jakim sildenafil wywołuje erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przeprowadzono dwa badania kliniczne. W badaniu metodą pletyzmografii prącia (RigiScan) u pacjentów będących na czczo stwierdzono, że po podaniu sildenafilu średni czas do osiągnięcia erekcji o sztywności 60% (wystarczającej do odbycia stosunku seksualnego) wynosił 25 minut (zakres od 12 do 37 minut). W innym badaniu z zastosowaniem metody RigiScan wykazano, że sildenafil po 45 godzinach nadal mógł powodować erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne.

Sildenafil powodował niewielkie i przejściowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, które w większości przypadków nie miało znaczenia klinicznego. Średnie maksymalne obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej po doustnym podaniu dawki sildenafilu 100 mg wynosiło 8,4 mm Hg. Odpowiednia zmiana ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej wynosiła 5,5 mm Hg. Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi wiąże się z rozszerzającym działaniem sildenafilu, prawdopodobnie spowodowanym zwiększeniem stężenia cGMP w mięśniówce gładkiej naczyń krwionośnych. Jednorazowe dawki doustne sildenafilu do 100 mg podawane zdrowym ochotnikom nie powodowały znaczących klinicznie zmian w zapisie EKG.

W badaniu dotyczącym działania hemodynamicznego po podaniu jednorazowej doustnej dawki 100 mg sildenafilu u 14 pacjentów z ciężką chorobą naczyń wieńcowych (CAD) (zweżenie co najmniej jednej tętnicy wieńcowej > 70%), w porównaniu do wartości wyjściowych średnie skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w spoczynku zmniejszało się o odpowiednio 7% i 6%. Średnie skurczowe ciśnienie krwi w tętnicy płucnej zmniejszało się o 9%. Sildenafil nie miał wpływu na rzut serca i nie upośledzał przepływu krwi przez zężone tętnice wieńcowe.

W prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu wysiłkowym oceniono 144 pacjentów z zaburzeniami erekcji i przewlekłą stabilną dusznicą bolesną, którzy stale przyjmowali leki przeciwdławicowe (z wyjątkiem azotanów). Wyniki badania nie wykazały istotnych klinicznie różnic w zakresie czasu wystąpienia objawów dławicy piersiowej pomiędzy pacjentami przyjmującymi sildenafil i placebo.

U niektórych osób, godzinę po zastosowaniu dawki 100 mg leku, stwierdzono za pomocą testu rozróżniania barw Farnsworth-Munsell 100, niewielkie, przejściowe utrudnienie rozróżniania kolorów (niebieskiego/zielonego). Zaburzeń tych nie obserwowano po 2 godzinach po podaniu dawki. Uważa się, że mechanizm odpowiedzialny za zmiany w odróżnianiu barw są zależne od zahamowania PDE6, biorącej udział w kaskadzie przewodzenia bodźca świetlnego w siatkówce. Syldenafil nie wpływa na ostrość lub kontrastowość widzenia. W kontrolowanym placebo badaniu z udziałem niewielkiej liczby pacjentów z udokumentowanym wczesnym zwyrodnieniem siatkówki spowodowanym wiekiem (n=9), nie wykazano znaczącego wpływu syldenafilu (jednorazowa dawka 100 mg) na przeprowadzone badania wzroku (ostrość widzenia, siatka Amslera, test rozróżniania kolorów symulujący światła uliczne, *perymetr Humphreya oraz wrażliwość na światło*).

Po doustnym podaniu jednorazowej dawki syldenafilu 100 mg zdrowym ochotnikom, nie stwierdzono wpływu na ruchliwość lub morfologię plemników (patrz punkt 4.6).

Dalsze informacje z badań klinicznych

W badaniach klinicznych syldenafil zastosowano u ponad 8000 pacjentów w wieku od 19 do 87 lat. Wzięły w nich udział następujące grupy pacjentów: pacjenci w podeszłym wieku (19,9%), z nadciśnieniem tętniczym (30,9%), cukrzycą (20,3%), chorobą niedokrwienną serca (19,8%), hiperlipidemią (19,8%), po urazach rdzenia kręgowego (0,6%), z depresją (5,2%), po przebytej przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (3,7%), po radykalnej prostatektomii (3,3%). Z badań klinicznych były wykluczone lub nie były wystarczająco reprezentowane następujące grupy pacjentów: pacjenci po zabiegach chirurgicznych w obrębie miednicy, po radioterapii, z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby oraz pacjenci z niektórymi chorobami układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 4.3).

W badaniach, w których zastosowano stałą dawkę leku, poprawę erekcji stwierdzono u 62% pacjentów (dla dawki 25 mg), 74% (dla dawki 50 mg) oraz 82% (dla dawki 100 mg) w porównaniu do 25% pacjentów, u których zastosowano placebo. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że częstość przerwania terapii syldenafilem była mała i podobna do obserwowanej w grupie placebo. Biorąc pod uwagę wyniki wszystkich badań klinicznych, odsetek pacjentów zgłaszających poprawę po zastosowaniu syldenafilu był następujący w poszczególnych grupach: pacjenci z zaburzeniami erekcji o podłożu psychogennym (84%), pacjenci z zaburzeniami erekcji o przyczynie mieszanej (77%), pacjenci z zaburzeniami erekcji o podłożu organicznym (68%), osoby w wieku podeszłym (67%), pacjenci z cukrzycą (59%), pacjenci z chorobą niedokrwienną serca (69%), pacjenci z nadciśnieniem tętniczym (68%), pacjenci po przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (TURP) (61%), pacjenci po radykalnej prostatektomii (43%), pacjenci po urazie rdzenia kręgowego (83%), pacjenci z depresją (75%). W badaniach długookresowych, bezpieczeństwo i skuteczność syldenafilu utrzymywały się na jednakowym poziomie.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań syldenafilu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zaburzeń erekcji. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Syldenafil jest szybko wchłaniany. Po podaniu doustnym na czczo, maksymalne stężenie w osoczu występuje po 30 do 120 minutach (mediana 60 minut). Średnia bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi 41% (zakres od 25 do 63%). W zakresie zalecanych dawek (25–100 mg), po podaniu doustnym syldenafilu, AUC oraz C_{max} zwiększają się proporcjonalnie do dawki.

Jeśli syldenafil jest zażywany podczas posiłku, szybkość wchłaniania jest zmniejszona, średnie opóźnienie t_{max} wynosi 60 minut, a średnie zmniejszenie C_{max} wynosi 29%.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_d) syldenafilu wynosi 105 l, co wskazuje na jego dystrybucję tkankową. Po podaniu jednorazowej dawki 100 mg, średnie maksymalne stężenie syldenafilu w osoczu wynosi około 440 ng/ml (CV 40%). Ponieważ syldenafil (i jego główny krążący metabolit Ndemetylowy) są wiązane z białkami osocza w 96%, maksymalne stężenie wolnej frakcji osoczowej syldenafilu wynosi 18 ng/ml (38 nM). Wiązanie z białkami jest niezależne od całkowitego stężenia produktu.

U zdrowych ochotników, którym podawano syldenafil (jednorazowa dawka 100 mg), mniej niż 0,0002% podanej dawki (średnio 188 ng) znajdowało się w ejakulacie po 90 minutach po podaniu produktu.

Metabolizm

Syldenafil jest metabolizowany głównie przez mikrosomalne enzymy wątrobowe CYP3A4 (głównie) oraz CYP2C9 (w mniejszym stopniu). Główny krążący metabolit powstaje w wyniku Ndemetylacji syldenafilu. Metabolit wykazuje podobną selektywność w stosunku do fosfodiesterazy jak syldenafil, a jego siła działania w stosunku do PDE5 określona w warunkach *in vitro* wynosi około 50% siły działania substancji macierzystej. Stężenie tego metabolitu w osoczu wynosi około 40% stężenia syldenafilu. N-demetylo metabolit syldenafilu podlega dalszym przemianom; jego okres półtrwania wynosi około 4 godziny.

Eliminacja

Całkowity klirens ustrojowy syldenafilu wynosi 41 l/godzinę, co daje końcowy okres półtrwania od 3 do 5 godzin. Po podaniu doustnym lub dożylnym syldenafil jest wydalany w postaci metabolitów, głównie z kałem (około 80% podanej dawki) i w mniejszym stopniu z moczem (około 13% podanej dawki).

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U zdrowych ochotników w podeszłym wieku (65 lat lub więcej) klirens syldenafilu był zmniejszony, przez co stężenie syldenafilu i jego czynnego N-demetylowego metabolitu było zwiększone o około 90% w porównaniu do wartości obserwowanych u zdrowych ochotników w młodszym wieku (185 lat). Z uwagi na różnice wiązania z białkami osocza wynikające z wieku, zwiększenie stężenia wolnego syldenafilu w osoczu wynosiło około 40%.

Niewydolność nerek

U ochotników z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 3080 ml/min.), farmakokinetyka syldenafilu po zastosowaniu jednorazowej dawki doustnej 50 mg nie zmieniała się. W porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku, bez współistniejących zaburzeń czynności nerek, średnie AUC oraz C_{max} Ndemetylo metabolitu zwiększyły się odpowiednio do 126% i do 73%. Jednakże, z uwagi na dużą zmienność międzysobniczą, te różnice nie są znamienne statystycznie. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.), klirens syldenafilu był zmniejszony, co powodowało zwiększenie AUC i C_{max} odpowiednio o 100% i 88%, w porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku bez współistniejących zaburzeń czynności nerek. Ponadto, wartości AUC i C_{max} Ndemetylo metabolitu były znacząco zwiększone, odpowiednio o 200% i 79%.

Niewydolność wątroby

U ochotników z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (A i B wg skali ChildPugh), klirens syldenafilu był zmniejszony, powodując zwiększenie AUC (o 84%) oraz C_{max} (47%), w porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku bez zaburzeń czynności wątroby. Nie badano farmakokinetyki syldenafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K29-32
Sodu kroskarmeloza
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry 03F20404 Blue:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000
Indygotyna (E 132), lak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku po 1, 4, 8 lub 12 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sigillata Limited
Suite 23, Park Royal House
23 Park Royal Road
London NW10 7JH
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:19577

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

30.12.2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

30.05.2016