

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Silfeldrem, 50 mg, tabletki powlekane

Silfeldrem, 100 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### **Silfeldrem, 50 mg**

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg syldenafile w postaci cytrynianu.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 124,76 mg laktozy jednowodnej.

#### **Silfeldrem, 100 mg**

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg syldenafile w postaci cytrynianu.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 249,52 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

#### **Silfeldrem 50 mg**

Niebieskie, eliptyczne, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane oznakowane „SL50” po jednej stronie.

#### **Silfeldrem 100 mg**

Niebieskie, eliptyczne, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane oznakowane „SL100” po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Do skutecznego działania produktu Silfeldrem konieczna jest stymulacja seksualna.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### *Stosowanie u dorosłych*

Zalecana dawka wynosi 50 mg. Należy ją przyjąć 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 syldenafile częściej niż 1 raz na dobę.

Jeżeli produkt Silfeldrem jest przyjmowany podczas posiłku, początek działania może być opóźniony w porównaniu do przyjęcia produktu na czczo (patrz punkt 5.2).

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawki ( $\geq 65$  lat).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Zalecenia dotyczące dawkowania opisane w punkcie „Stosowanie u pacjentów dorosłych” odnoszą się do pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 80 ml/min).

Ponieważ klirens syldenafilu 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).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Ponieważ klirens syldenafilu jest zmniejszony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (np. z marskością 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*

Silfeldrem nie jest wskazany do stosowania u osób w wieku poniżej 18 lat.

#### *Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze*

U pacjentów stosujących jednocześnie inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.5), należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej 25 mg. Wyjątkiem jest rytonawir, którego nie zaleca się stosować jednocześnie z syldenafilem (patrz punkt 4.4).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipotonii ortostatycznej u pacjentów przyjmujących leki  $\alpha$ -adrenolityczne, przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem pacjenci leczeni alfa-blokerami powinni być w stabilnym stanie. Ponadto, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia syldenafilem od dawki 25 mg (patrz punkty 4.4 oraz 4.5).

### Sposób podawania

Podanie doustne.

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

Ze względu na znane działanie syldenafilu na przemiany tlenu azotu i cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) (patrz punkt 5.1), produkt nasila hipotensyjne działanie azotanów. Jednoczesne podawanie syldenafilu w jakiegokolwiek postaci z lekami uwalniającymi tlenek azotu (np. azotynem amylu) lub azotanami jest, w związku z tym, przeciwwskazane.

Nie należy stosować preparatów przeznaczonych do leczenia zaburzeń erekcji, w tym syldenafilu 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).

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

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

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego należy przeprowadzić badanie podmiotowe i przedmiotowe pacjenta, w celu rozpoznania zaburzeń erekcji 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, rozszerza naczynia, co powoduje niewielkie, przemijające zmniejszenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1). Przed zaleceniem syldenafile lekarz powinien starannie ocenić, czy dany pacjent, w danych warunkach, może być wrażliwy na działanie rozszerzające naczynia, zwłaszcza podczas aktywności seksualnej.

Zwiększoną wrażliwość na środki rozszerzające naczynia krwionośne wykazują pacjenci ze zwężeniem drogi odpływu krwi z lewej komory serca (np. ze zwężeniem zastawki aorty, kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu) lub pacjenci z rzadkim zespołem atrofii wielonarządowej, charakteryzującym się poważnym zaburzeniem kontroli ciśnienia tętniczego krwi przez autonomiczny układ nerwowy.

Syldenafil nasila działanie hipotensyjne azotanów (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie zaburzenia układu sercowo – naczyniowego, w tym zawał mięśnia sercowego, niestabilną dusznicę bolesną, nagły zgon sercowy, komorowe zaburzenia rytmu, krwotok naczyniowo-mózgowy, przejściowy atak niedokrwienny, nadciśnienie i niedociśnienie tętnicze, związane czasowo ze stosowaniem syldenafile. Większość tych pacjentów, lecz nie wszyscy, u których wystąpiły powyższe zaburzenia, miała czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Wiele wymienionych działań niepożądanych wystąpiło w czasie lub krótko po stosunku seksualnym. W pojedynczych przypadkach powyższe zaburzenia wystąpiły zanim doszło do stosunku seksualnego. Jednoczesne określenie zależności pomiędzy tymi zdarzeniami a czynnikami, które je mogły wywołać, nie jest możliwe.

##### Priapizm

Preparaty 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) oraz u pacjentów ze schorzeniami predysponującymi do wystąpienia priapizmu (jak niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi lub białaczka).

Po dopuszczeniu syldenafile 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 metodami leczenia zaburzeń erekcji  
Dotychczas nie zbadano bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania syldenafilu z innymi inhibitorami PDE5, terapiami tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) z zastosowaniem syldenafilu (REVATIO), czy innymi sposobami leczenia zaburzeń erekcji. Nie zaleca się stosowania takich połączeń.

#### Zaburzenia widzenia

Zgłaszano spontaniczne przypadki zaburzeń widzenia w związku z przyjmowaniem syldenafilu i innych inhibitorów PDE5 (patrz punkt 4.8). Przypadki niezwiązanej z zapaleniem tętnic przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego, rzadko występującej choroby, były zgłaszane spontanicznie w badaniach obserwacyjnych w związku z przyjmowaniem syldenafilu i innych inhibitorów PDE5 (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku jakichkolwiek nagłych zaburzeń widzenia przerwali stosowanie produktu Silfeldrem i natychmiast skonsultowali się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

#### Jednoczesne stosowanie z rytonawirem

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

#### Jednoczesne stosowanie z lekami $\alpha$ -adrenolitycznymi

Należy zachować ostrożność podczas podawania syldenafilu pacjentom stosującym alfa-blokery, ponieważ u niewielkiej liczby podatnych chorych, jednoczesne stosowanie może powodować objawowe niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.5). Najczęściej ma to miejsce w czasie 4 godzin po podaniu syldenafilu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, pacjenci powinni być stabilni hemodynamicznie podczas leczenia alfa-blokerami przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Należy rozważyć rozpoczęcie terapii syldenafilem w dawce 25 mg (patrz punkt 4.2). Ponadto, lekarz powinien poinformować pacjenta, jak postępować w przypadku wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego.

#### Wpływ na krwawienie

Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich płytkach krwi wykazały, że syldenafil nasila przeciwegregacyjne działanie sodu nitroprusydku. Brak informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafilu u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi lub czynną chorobą wrzodową. U tych pacjentów syldenafil należy podawać tylko po dokładnym rozważeniu możliwych korzyści oraz zagrożeń.

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

#### Kobiety

Silfeldrem nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### *Wpływ innych produktów leczniczych na działanie syldenafilu*

##### Badania *in vitro*

Syldenafil jest metabolizowany głównie przez izoenzym 3A4 i w mniejszym stopniu przez izoenzym 2C9 cytochromu P450 (CYP). 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 stosowania z inhibitorami enzymu CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, erytromycyna, cymetydyna).

Pomimo, iż u tych pacjentów nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych, w czasie jednoczesnego stosowania syldenafilu i inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie rozpoczęcie leczenia od dawki 25 mg.

Jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy HIV - rytonawiru, który jest bardzo silnym inhibitorem cytochromu P450, w stanie równowagi stacjonarnej (500 mg dwa razy dziennie) z syldenafilem (w pojedynczej dawce 100 mg) powodowało zwiększenie  $C_{max}$  syldenafilu o 300% (czterokrotny wzrost) i zwiększenie AUC syldenafilu w surowicy o 1000% (jedenastokrotny wzrost). Po upływie 24 godzin stężenie syldenafilu w osoczu wynosiło nadal około 200 ng/ml, w porównaniu ze stężeniem 5 ng/ml po podaniu samego syldenafilu. Wyniki te są zgodne z wpływem rytonawiru na liczne substraty cytochromu P450. Syldenafil nie wpływał na farmakokinetykę rytonawiru. W oparciu o powyższe dane farmakokinetyczne, nie jest zalecane jednoczesne stosowanie syldenafilu i rytonawiru (patrz punkt 4.4). Maksymalna dawka syldenafilu nie powinna nigdy być wyższa niż 25 mg w ciągu 48 godzin.

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

Należy spodziewać się, że silniejsze inhibitory CYP3A4, jak ketokonazol i itrakonazol będą wywierać jeszcze większy wpływ na farmakokinetykę syldenafilu.

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

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

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

Nie przeprowadzono badań nad swoistymi interakcjami ze wszystkimi produktami leczniczymi, jednakże analiza populacyjna danych farmakokinetycznych wykazała brak wpływu na parametry farmakokinetyczne syldenafilu podczas jednoczesnego stosowania z produktami z grupy inhibitorów CYP2C9 (jak tolbutamid, warfaryna, fenytoina), inhibitorami CYP2D6 (jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), tiazydami i tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi, diuretykami pętlowymi i oszczędzającymi potas, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami kanału wapniowego, lekami beta-adrenolitycznymi lub produktami indukującymi enzymy układu CYP450 (jak ryfampicyna, barbiturany). W badaniu z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej, równoczesne podawanie antagonisty endoteliny – bozentanu (induktor 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 zmniejszenie wartości AUC syldenafilu o 62,6% i  $C_{max}$  syldenafilu o 55,4%. Zatem równoczesne podawanie silnych induktorów CYP3A4, takich jak ryfampicyna, 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 syldenafile na inne produkty lecznicze*

### Badania in vitro

Syldenafil jest słabym inhibitorem izoenzymów cytochromu P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 (IC<sub>50</sub> > 150 μM). Jest mało prawdopodobne, aby syldenafil zmieniał klirens substratów tych izoenzymów, ponieważ maksymalne stężenie syldenafile w osoczu wynosi około 1 μM po podaniu zalecanej dawki.

Nie ma danych dotyczących interakcji syldenafile z niespecyficznymi inhibitorami fosfodiesterazy, jak teofilina lub dipirydamol.

### Badania in vivo

Zgodnie ze znanym działaniem syldenafile na przemiany metaboliczne tlenku azotu / cGMP (patrz punkt 5.1), wykazano że syldenafil nasila działanie hipotensyjne azotanów i jednoczesne stosowanie syldenafile z lekami uwalniającymi tlenek azotu lub azotanami w jakiegokolwiek postaci jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie syldenafile pacjentom przyjmującym alfa-blokery może powodować objawowe niedociśnienie u niewielkiej liczby podatnych chorych. Najczęściej ma to miejsce w czasie 4 godzin od podania syldenafile (patrz punkty 4.2 oraz 4.4). W trzech specjalnych badaniach dotyczących interakcji leków podawano jednocześnie alfa-bloker doksazosynę (4 mg i 8 mg) i syldenafil (25 mg, 50 mg lub 100 mg) pacjentom z łagodnym przerostem gruczołu krokowego (ang. Benign prostatic hyperplasia, BPH), ustabilizowanych podczas leczenia doksazosyną.

W badanych populacjach średnie dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej wynosiło odpowiednio 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg i 8/4 mm Hg, a średnie dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi w pozycji stojącej wynosiło odpowiednio 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg i 4/5 mm Hg. W trakcie jednoczesnego stosowania syldenafile i doksazosyny u pacjentów uprzednio ustabilizowanych w trakcie leczenia doksazosyną, niekiedy zgłaszano występowanie objawów niedociśnienia ortostatycznego. Obejmują one zawroty głowy i zamroczenie, lecz nie dochodziło do omdleń.

Nie wykazano występowania istotnych interakcji podczas stosowania syldenafile jednocześnie z tolbutamidem (250 mg) lub warfaryną (40 mg), produktami metabolizowanymi przez CYP2C9.

Syldenafil (50 mg) nie powoduje dalszego wydłużenia czasu krwawienia spowodowanego działaniem kwasu acetylosalicylowego.

Syldenafil (50 mg) nie nasila hipotensyjnego działania alkoholu u zdrowych ochotników ze średnim stężeniem alkoholu we krwi 80 mg/dl.

Nie stwierdzono różnic w profilu działań niepożądanych u pacjentów stosujących syldenafil w porównaniu do pacjentów stosujących placebo, jednocześnie z lekami moczopędnymi, beta-blokerami, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami angiotensyny II, lekami przeciwnadciśnieniowymi (rozszerzającymi naczynia i działającymi ośrodkowo), produktami blokującymi neurony adrenergiczne, blokerami kanału wapniowego i produktami blokującymi receptory alfa-adrenergiczne. W specjalnym badaniu interakcji, gdzie syldenafil był podawany (100 mg) 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 krwi w pozycji leżącej wynosiło 7 mm Hg. Dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi było podobne do obserwowanego po podaniu samego syldenafile zdrowym ochotnikom (patrz punkt 5.1).

Syldenafil (100 mg) nie wpływał na farmakokinetykę w stanie stacjonarnym 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**

Silfeldrem nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

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

W badaniach nad rozrodczością przeprowadzonych na szczurach i królikach po podaniu doustnym syldenafilu nie stwierdzono znaczących działań niepożądanych.

Po podaniu jednorazowej dawki 100 mg syldenafilu u zdrowych ochotników nie stwierdzono zmian w ruchliwości i 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.

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem syldenafilu zgłaszano występowanie zawrotów głowy i zaburzeń widzenia. Dlatego też pacjenci powinni poznać swoją reakcję na produkt Silfeldrem przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdu lub obsługi urządzeń mechanicznych.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa syldenafilu oparty jest na danych dotyczących 9570 pacjentów, którzy otrzymywali go w 74 badaniach 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 twarzy, niestrawność, niedrożność 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 i wprowadzane do bazy danych dotyczących bezpieczeństwa, nie jest możliwe wiarygodne ustalenie częstości występowania tych działań.

##### Tabelaryczne zestawienie 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 pogrupowano 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  $< 1/100$ ) i rzadko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ )). Ponadto, istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, które miały miejsce po wprowadzeniu leku do obrotu, wymieniono jako działania niepożądane o nieznanym częstości występowania.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	<i>Niezbyt często:</i> nieżyt nosa
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	<i>Niezbyt często:</i> nadwrażliwość
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<i>Bardzo często:</i> ból głowy <i>Często:</i> zawroty głowy <i>Niezbyt często:</i> senność, niedoczulica <i>Rzadko:</i> udar naczyniowy mózgu, przemijający napad niedokrwienny, drgawki*, drgawki nawracające*, omdlenie
<b>Zaburzenia oka</b>	<i>Często:</i> zaburzenia widzenia barwnego**, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie <i>Niezbyt często:</i> zaburzenia łzawienia***, ból oczu, światłowstręt, fotopsja, przekrwienie oka, jaskrawe widzenie, zapalenie spojówek <i>Rzadko:</i> przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego niezwiązana z zapaleniem tętnic (NAION)*, niedrożność naczyń siatkówki*, krwotok siatkówkowy, retinopatia miażdżycowa, zaburzenia siatkówki, jaskra, ubytki pola widzenia, podwójne widzenie, zmniejszona ostrość widzenia, krótkowzroczność, nieomoga widzenia, zmętnienie ciała szklistego, zaburzenie tęczówki, rozszerzenie źrenicy, widzenie obwódek wokół źródeł światła (ang. <i>halo vision</i> ), obrzęk oka, obrzmienie oka, zaburzenia oka, przekrwienie spojówek, podrażnienie oka, nieprawidłowe odczucia we wnętrzu oka, obrzęk powieki, odbarwienie twardówki
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	<i>Niezbyt często:</i> zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, szum w uszach <i>Rzadko:</i> utrata słuchu
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	<i>Często:</i> nagłe zaczerwienienia, uderzenia gorąca <i>Rzadko:</i> nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie
<b>Zaburzenia serca</b>	<i>Niezbyt często:</i> tachykardia, kołatanie serca <i>Rzadko:</i> nagła śmierć sercowa*, zawał mięśnia sercowego, arytmia komorowa*, migotanie przedsionków, niestabilna dławica
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	<i>Często:</i> niedrożność nosa <i>Niezbyt często:</i> krwawienie z nosa, zatkanie zatok <i>Rzadko:</i> uczucie ucisku w gardle, obrzęk nosa, suchość nosa

<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	<i>Często:</i> nudności, niestrawność <i>Niezbyt często:</i> choroba refleksowa przetyku, wymioty, ból w górnej części jamy brzusznej, suchość w ustach <i>Rzadko:</i> niedoczulica jamy ustnej
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<i>Niezbyt często:</i> wysypka <i>Rzadko:</i> zespół Stevensa i Johnsona (ang. <i>Stevens-Johnson Syndrome, SJS</i> )*, martwica toksyczna naskórka (ang. <i>Toxic Epidermal Necrolysis, TEN</i> )*
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	<i>Niezbyt często:</i> ból mięśni, ból w kończynie
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	<i>Niezbyt często:</i> krwiomocz
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	<i>Rzadko:</i> krwawienie z prącia, priapizm*, krwawa sperma, nasilona erekcja
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<i>Niezbyt często:</i> ból w klatce piersiowej, zmęczenie, uczucie gorąca <i>Rzadko:</i> drażliwość
<b>Badania diagnostyczne</b>	<i>Niezbyt często:</i> przyspieszona akcja serca

\* Zgłaszane tylko po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

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

\*\*\* Zaburzenie łzawienia: zespół suchego oka, zaburzenie łzawienia, zwiększone łzawienie.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego od 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 wszystkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## 4.9 Przedawkowanie

W badaniach przeprowadzonych na ochotnikach 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. Zastosowanie dawki 200 mg nie powodowało 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, zatem nie należy spodziewać się, aby zastosowanie dializy spowodowało zwiększenie klirensu 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 stosowanym w leczeniu 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. Następnie tlenek azotu aktywuje enzym cyklazę guanylową, co zwiększa stężenia cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) i powoduje 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 przez 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 działa selektywnie 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 PDE6, który bierze udział w przekazywaniu bodźców świetlnych przez siatkówkę. Stosowany w maksymalnych zalecanych dawkach sildenafil działa na PDE5 80-krotnie bardziej selektywnie niż na PDE1 oraz ponad 700-krotnie bardziej selektywnie na PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. Sildenafil wykazuje szczególną, ponad 4000 razy większą selektywność w stosunku do PDE5 niż do PDE3, swoistej względem cAMP fosfodiesterazy, wpływającej na kurczliwość mięśnia sercowego.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dla oceny przedziału czasowego, w jakim sildenafil wywołuje erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przeprowadzono dwa badania kliniczne. 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 przeprowadzonym również metodą RigiScan wykazano, że sildenafil po 4-5 godzinach nadal mógł powodować erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne.

Sildenafil powodował niewielkie i przemijające 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. Odpowiadająca temu zmiana ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej wynosiła 5,5 mm Hg. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi w wyniku rozszerzenia naczyń krwionośnych przez sildenafil, prawdopodobnie jest spowodowane zwiększeniem stężenia cGMP w mięśniach gładkich naczyń. Jednorazowe dawki doustne sildenafilu (do 100 mg) podawane zdrowym ochotnikom nie powodowały znaczących klinicznie zmian w zapisie EKG.

W badaniu nad działaniem hemodynamicznym po podaniu pojedynczej doustnej dawki 100 mg sildenafilu u 14 pacjentów z ciężką chorobą niedokrwienną serca (CAD) (>70% zwężenia, co najmniej jednej tętnicy wieńcowej), średnie skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w spoczynku zmniejszyło się o odpowiednio 7% i 6% w porównaniu do wartości wyjściowych. Średnie skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej zmniejszyło się o 9%. Sildenafil nie miał wpływu na pojemność minutową serca i nie pogarszał przepływu krwi przez zwężone tętnice wieńcowe.

W badaniu wysiłkowym prowadzonym metodą ślepej próby i kontrolowanym placebo oceniano 144 pacjentów z zaburzeniami erekcji i przewlekłą stabilną dusznicą, stosujących regularnie leki przeciwdusznicy (z wyjątkiem azotanów). Wyniki badania nie wykazały znaczących klinicznie różnic w zakresie czasu wystąpienia objawów dusznicy piersiowej pomiędzy pacjentami przyjmującymi syldenafil i placebo.

U niektórych pacjentów po godzinie po podaniu dawki 100 mg, stwierdzono przy pomocy testu rozróżniania barw Farnsworth –Munsell'a niewielkie, przemijające utrudnienie rozróżniania barw (niebieskiej i zielonej). Nie obserwowano tych zaburzeń po 2 godzinach po zastosowaniu dawki. Uważa się, że zaburzenia w odróżnianiu barw wynikają z zahamowania aktywności 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 (n=9) z udokumentowanymi wczesnymi, związanymi z wiekiem zmianami zwyrodnieniowymi plamki, nie wykazano znaczącego wpływu syldenafilu (jednorazowa dawka 100 mg) na przeprowadzone badania wzroku (ostrość widzenia, siatka Amslera, test rozróżniania barw symulujący światła uliczne perymetr Humphreya i wrażliwość na światło).

Po doustnym podaniu jednorazowej dawki syldenafilu 100 mg u zdrowych ochotników nie stwierdzono zmian w ruchliwości lub morfologii 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: w podeszłym wieku (19,9%), z nadciśnieniem tętniczym krwi (30,9%), cukrzycą (20,3%), chorobą niedokrwienną serca (5,8%), hiperlipidemią (19,8%), urazami rdzenia kręgowego (0,6%), depresją (5,2%), po przebytej przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (3,7%), radykalnej prostatektomii (3,3%). Następujące grupy pacjentów nie były wystarczająco reprezentowane lub były wykluczone z badań klinicznych: pacjenci po zabiegach chirurgicznych w obrębie miednicy, po radioterapii, z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby i pacjenci z niektórymi chorobami układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 4.3).

W badaniach z zastosowaniem stałej dawki leku, odsetek pacjentów, u których stwierdzono poprawę erekcji wynosił 62% (25 mg), 74% (50 mg) i 82% (100 mg) w porównaniu do 25% pacjentów przyjmujących placebo. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że częstość przerwania stosowania syldenafilu była mała i zbliżona do obserwowanej w grupie placebo. Łącznie, we wszystkich badaniach klinicznych odsetek pacjentów zgłaszających poprawę po zastosowaniu syldenafilu był następujący: zaburzenia erekcji o podłożu psychogennym (84%), mieszane zaburzenia erekcji (77%), zaburzenia erekcji o podłożu organicznym (68%), osoby w podeszłym wieku (67%), pacjenci z cukrzycą (59%), z chorobą niedokrwienną serca (69%), z nadciśnieniem tętniczym (68%), po przebytej przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (TURP) (61%), po radykalnej prostatektomii (43%), z urazami rdzenia kręgowego (83%), z depresją (75%). Bezpieczeństwo i skuteczność syldenafilu utrzymywały się podczas długoterminowych badań.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### *Wchłanianie*

Syldenafil jest szybko wchłaniany. Po podaniu doustnym na czczo, maksymalne stężenie w osoczu występuje po 30 do 120 minutach (średnio 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.

Stosowanie syldenafilu podczas posiłku zmniejsza szybkość wchłaniania, średnie opóźnienie  $t_{max}$  wynosi 60 minut, a średnie zmniejszenie  $C_{max}$  wynosi 29%.

### *Dystrybucja*

Średnia objętość dystrybucji syldenafilu w stanie stacjonarnym ( $V_d$ ) wynosi 105 l, co świadczy o jego dystrybucji do tkanek. 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 N-demetylowy) są wiązane z białkami osocza w około 96%, średnie maksymalne stężenie wolnej frakcji syldenafilu w osoczu wynosi 18 ng/ml (38 nM). Stopień wiązania z białkami jest niezależny od całkowitego stężenia produktu.

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

### *Metabolizm*

Syldenafil jest metabolizowany głównie przez mikrosomalne enzymy wątrobowe CYP3A4 (głównie) oraz CYP2C9 (w mniejszym stopniu). Główny krążący metabolit powstaje w wyniku N-demetylacji 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. Metabolit N-demetylowy jest dalej metabolizowany, a czas jego półtrwania eliminacji wynosi około 4 godzin.

### *Eliminacja*

Całkowity klirens syldenafilu wynosi 41 l/godzinę, co powoduje, że końcowy okres półtrwania wynosi od 3 do 5 godzin. Po podaniu doustnym lub dożylnym syldenafil jest wydalany głównie w postaci metabolitów 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, w wyniku czego stężenie syldenafilu i jego czynnego N-demetylowego metabolitu było zwiększone o około 90% w porównaniu do wartości obserwowanych u młodszych zdrowych ochotników (w wieku od 18 do 45 lat). Z uwagi na różnice wiązania z białkami osocza wynikające z wieku, stężenie wolnego syldenafilu w osoczu było większe o około 40%.

#### *Niewydolność nerek*

U ochotników z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny = 30-80 ml/min.), farmakokinetyka syldenafilu nie była zmieniona po podaniu jednorazowej dawki 50 mg. W porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku bez współistniejących zaburzeń czynności nerek, średnie wartości AUC oraz  $C_{max}$  N-demetylo metabolitu były zwiększone odpowiednio o 126% i 73%. Jednakże, z uwagi na dużą zmienność osobniczą, różnice nie są znamienne statystycznie. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.), klirens syldenafilu był zmniejszony, co powodowało zwiększenie średnich wartości AUC i  $C_{max}$  syldenafilu odpowiednio o 100% i 88%, w porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku bez współistniejących zaburzeń czynności nerek. Dodatkowo, wartości AUC i  $C_{max}$  N-demetyl metabolitu były znacząco zwiększone, odpowiednio o 79% i 200%.

#### *Niewydolność wątroby*

U ochotników z łagodną lub umiarkowaną marskością wątroby (A i B wg. skali Child-Pugh), klirens syldenafilu był zmniejszony, co powodowało zwiększenie wartości AUC (o 84%) oraz  $C_{max}$  (47%), w porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku bez zaburzeń czynności wątroby. Farmakokinetyki syldenafilu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa, nie ujawniają występowania 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

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 6000  
Indygotyna (E132), 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 opakowaniach po 1, 4, 8 lub 12 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego i przygotowanie produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE  
NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

+pharma arzneimittel gmbh  
Hafnerstraße 211  
8054 Graz  
Austria

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 17696  
Pozwolenie nr 17697

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: **20 stycznia 2011**

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

06.11.2014