

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rosytone, 25 mg, tabletki do rozgryzania i żucia
Rosytone, 50 mg, tabletki do rozgryzania i żucia
Rosytone, 100 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 25 mg syldenafilu, co odpowiada 35,12 mg syldenafilu cytrynianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 2,15 mg aspartamu (E951); 70,4575 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 50 mg syldenafilu, co odpowiada 70,24 mg syldenafilu cytrynianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 4,3 mg aspartamu (E951); 140,915 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 100 mg syldenafilu, co odpowiada 140,48 mg syldenafilu cytrynianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 8,6 mg aspartamu (E951); 281,83 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do rozgryzania i żucia.

25 mg: białe, trójkątne o boku 7,3 mm, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym „25” po jednej stronie.
50 mg: białe, trójkątne o boku 8,8 mm, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym „50” po jednej stronie.
100 mg: białe, trójkątne o boku 11,8 mm, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym „100” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie mężczyzn z zaburzeniami erekcji, polegającymi na niezdolności do uzyskania lub utrzymania wzwodu prącia wystarczającego do odbycia satysfakcjonującego stosunku płciowego.

W celu zapewnienia skutecznego działania produktu leczniczego Rosytone niezbędna jest stymulacja seksualna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dorosłych:

Zalecana dawka to 50 mg syldenafilu przyjmowanego w zależności od potrzeby około godzinę przed aktywnością seksualną.

Tabletki należy rozgryźć i żuć przed połknięciem.

W zależności od skuteczności i tolerancji produktu dawkę leku można zwiększyć do 100 mg lub zmniejszyć do 25 mg. Maksymalna zalecana dawka to 100 mg. Maksymalna zalecana częstotliwość dawkowania to raz na dobę. Jeżeli produkt leczniczy Rosytone jest przyjmowany podczas posiłku, początek działania może być opóźniony w porównaniu do przyjęcia produktu na czczo (patrz punkt 5.2).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:

Dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

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

Ze względu na zmniejszony klirens syldenafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) należy rozważyć stosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu, dawka może być zwiększona do 50 mg lub 100 mg.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

Ze względu na zmniejszony klirens syldenafilu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (np. marskość wątroby), należy rozważyć stosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu, dawka może być zwiększona do 50 mg lub 100 mg.

Dzieci i młodzież

Stosowanie u dzieci i młodzieży:

Produkt leczniczy Rosytone nie jest wskazany dla osób w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze:

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

W związku ze znanym wpływem syldenafilu na przemiany metaboliczne tlenu azotu i cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) (patrz punkt 5.1), nasila on działanie hipotensyjne azotanów. Jednoczesne podawanie syldenafilu z produktami uwalniającymi tlenek azotu (np. azotynem amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci jest przeciwwskazane.

Produktów przeznaczonych do leczenia zaburzeń erekcji w tym syldenafilu nie należy stosować u mężczyzn, u których aktywność seksualna nie jest wskazana (np. pacjenci z ciężkimi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego, takimi jak niestabilna dławica piersiowa lub ciężka niewydolność serca).

Produkt leczniczy Rosytone jest przeciwwskazany u pacjentów, z utratą widzenia w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION), niezależnie od tego, czy epizod ten miał związek, z uprzednią ekspozycją na inhibitory PDE5 (patrz punkt 4.4).

Bezpieczeństwo stosowania syldenafilu nie zostało określone w następujących podgrupach pacjentów, w związku z czym jego stosowanie jest przeciwwskazane w przypadku: ciężkiej niewydolności wątroby, hipotonii (ciśnienie tętnicze krwi <90/50 mmHg), niedawno przebytego udaru mózgu lub zawału serca oraz stwierdzonych dziedzicznych zmian degeneracyjnych siatkówki, takich jak *retinitis pigmentosa* (niewielka część tych pacjentów ma genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości fosfodiesterazy siatkówki).

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 jego przyczyn.

Ponieważ z aktywnością seksualną wiąże się ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności układu krążenia, przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji zalecana jest ocena stanu układu sercowo-naczyniowego pacjenta. Syldenafil wykazuje właściwości rozszerzające naczynia krwionośne, co powoduje niewielkie i przemijające zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 5.1). Przed przepisaniem syldenafilu lekarz powinien uważnie ocenić, czy pacjent może być podatny na działanie rozszerzające naczynia krwionośne, zwłaszcza w czasie aktywności seksualnej. Zwiększoną wrażliwość na środki rozszerzające naczynia krwionośne wykazują pacjenci z lewokomorowym zaburzeniem odpływu krwi (np. ze zwężeniem zastawki aorty czy kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu) oraz z rzadkim zespołem atrofii wielonarządowej, charakteryzującym się znacznie zaburzoną kontrolą ciśnienia tętniczego krwi przez autonomiczny układ nerwowy.

Syldenafil nasila hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu syldenafilu do obrotu zgłaszano przypadki występowania, powiązanych czasowo ze stosowaniem syldenafilu, poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, takie jak: zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, nagły zgon sercowy, komorowe zaburzenia rytmu, krwotok mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienny, nadciśnienie i niedociśnienie tętnicze krwi.

U większości, ale nie u wszystkich spośród tych pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia istniały czynniki ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Wiele z tych czynników wystąpiło w trakcie stosunku seksualnego lub wkrótce po jego zakończeniu, a w pojedynczych przypadkach zaburzenia te miały miejsce wkrótce po zastosowaniu syldenafilu bez aktywności seksualnej. Nie jest możliwe jednoznaczne określenie, czy powyższe przypadki są związane bezpośrednio z tymi czynnikami ryzyka, czy z innymi czynnikami.

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 priapizmu (np. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi lub białaczka).

Dotychczas nie zbadano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania syldenafilu w skojarzeniu z innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. Dlatego nie zaleca się stosowania takich połączeń.

W związku z przyjmowaniem syldenafilu i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano zaburzenia widzenia i przypadki nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego. Należy poinformować pacjenta o konieczności odstawienia produktu Rosytone i natychmiastowego kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia (patrz punkt 4.3).

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

Należy zachować ostrożność podczas podawania syldenafilem pacjentom przyjmującym produkty alfa- adrenolityczne, ponieważ jednoczesne stosowanie obu produktów może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych pacjentów (patrz punkt 4.5). Niedociśnienie najczęściej występuje w ciągu czterech godzin od podania syldenafilem. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipotonii ortostatycznej, stan pacjenta przyjmującego produkty alfa-adrenolityczne powinien być hemodynamicznie stabilny przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia syldenafilem w dawce 25 mg (patrz punkt 4.2). Ponadto należy poinformować pacjenta, jak należy postępować w przypadku wystąpienia objawów hipotonii ortostatycznej. Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich płytkach krwi wykazały, że syldenafil nasila przeciagregacyjne działanie nitroprusydku sodu. Brak informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafilem u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi lub czynną chorobą wrzodową. U tych pacjentów syldenafil powinien być stosowany jedynie po dokładnym rozważeniu możliwych korzyści oraz ryzyka.

Produkt leczniczy Rosytone nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Zawiera aspartam, źródło fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na syldenafil

Badania in vitro:

Syldenafil metabolizowany jest przez układ enzymatyczny cytochromu P450 (CYP), głównie przez jego izoenzym 3A4 i w mniejszym stopniu 2C9. Inhibitory tych izoenzymów mogą zmniejszać klirens syldenafilem.

Badania in vivo

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

Pomimo że u tych pacjentów nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych, w czasie jednoczesnego stosowania syldenafilem z inhibitorami CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej 25 mg.

Jednoczesne zastosowanie rytonawiru, inhibitora proteazy HIV, który jest bardzo silnym inhibitorem cytochromu P450, w stanie stacjonarnym (500 mg dwa razy na dobę) z syldenafilem (w pojedynczej dawce 100 mg), powodowało zwiększenie C_{max} syldenafilem o 300% (4-krotny wzrost) i AUC syldenafilem w surowicy o 1000% (11-krotny wzrost). Po upływie 24 godzin stężenie syldenafilem w surowicy wynosiło wciąż około 200 ng/ml, w porównaniu ze stężeniem około 5 ng/ml po podaniu samego syldenafilem. Wyniki te są zgodne z wpływem rytonawiru na układ enzymatyczny cytochromu P450. Syldenafil nie wpływał na parametry farmakokinetyczne rytonawiru. Na podstawie powyższych danych farmakokinetycznych nie zaleca się jednoczesnego stosowania syldenafilem i rytonawiru (patrz punkt 4.4). Maksymalna dawka syldenafilem nie powinna przekroczyć w tych warunkach 25 mg w ciągu 48 godzin.

Jednoczesne zastosowanie sakwinawiru (inhibitora proteazy HIV), będącego również inhibitorem CYP3A4 w stanie stacjonarnym (1200 mg 3 razy na dobę) z syldenafilem (pojedyncza dawka 100 mg), powodowało zwiększenie C_{max} syldenafilem o 140% i zwiększenie AUC syldenafilem o 210%. Syldenafil nie wpływał na parametry farmakokinetyczne sakwinawiru (patrz punkt 4.2). Można spodziewać się, że zastosowanie silniejszych inhibitorów CYP3A4, takich jak ketokonazol i itrakonazol, mogłoby wywierać większy wpływ.

Podanie syldenafile w dawce jednorazowej 100 mg jednocześnie z erytromycyną, swoistym inhibitorem CYP3A4, w stanie stacjonarnym (500 mg dwa razy na dobę przez 5 dni), powodowało zwiększenie AUC syldenafile o 182%. U zdrowych ochotników płci męskiej nie stwierdzono wpływu stosowania azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC, C_{max} , t_{max} , współczynnik eliminacji i okres półtrwania syldenafile lub jego głównych, krążących metabolitów. Zastosowanie cymetydyny w dawce 800 mg (będącej inhibitorem cytochromu P450 i nieswoistym inhibitorem CYP3A4) u zdrowych ochotników jednocześnie z syldenafilem (50 mg) powodowało zwiększenie stężenia syldenafile w surowicy o 56%.

Sok grejpfrutowy jest słabym inhibitorem CYP3A4 w ścianie jelit i może powodować niewielkie zwiększenie stężenia syldenafile w surowicy.

Jednorazowe dawki produktów leczniczych zobojętniających kwas solny (wodorotlenek magnezu lub wodorotlenek glinu) nie wpływały na dostępność biologiczną syldenafile.

Nie przeprowadzono badań dotyczących swoistych interakcji syldenafile ze wszystkimi produktami leczniczymi. Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych nie wykazała jednak wpływu na farmakokinetykę syldenafile podczas jednoczesnego stosowania z produktami z grupy inhibitorów CYP2C9 (takich jak tolbutamid, warfaryna, fenytoina), inhibitorów CYP2D6 (takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), cięższych leków moczopędnych i produktów pokrewnych, diuretyków pętlowych i oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów kanału wapniowego, produktów beta-adrenolitycznych czy indukujących enzymy układu CYP450 (takich jak ryfampicyna, barbiturany).

Nikorandyl jest połączeniem aktywatora kanału potasowego oraz azotanu. 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 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Ponieważ maksymalne stężenie syldenafile w surowicy wynosi około $1 \mu M$, po podaniu zalecanej dawki jest mało prawdopodobne, aby syldenafil wpływał na klirens substratów tych izoenzymów.

Brak danych dotyczących interakcji syldenafile z nieswoistymi inhibitorami fosfodiesterazy, jak teofilina lub dipirydamol.

Badania in vivo

W wyniku stwierdzonego wpływu syldenafile na przemiany metaboliczne, w których biorą udział tlenek azotu / cykliczny monofosforan guanozyny - cGMP (patrz punkt 5.1) wykazano, że syldenafil nasila hipotensyjne działanie azotanów. Jednoczesne stosowanie syldenafile i produktów uwalniających tlenek azotu lub azotanów w jakiegokolwiek postaci jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie syldenafile pacjentom przyjmującym produkty alfa-adrenolityczne może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych pacjentów. Niedociśnienie najczęściej występuje w ciągu 4 godzin od podania syldenafile (patrz punkt 4.2 i 4.4). W trzech szczegółowych badaniach dotyczących interakcji produktów leczniczych, produkt alfa-adrenolityczny doksazosyna (4 mg i 8 mg) i syldenafil (25 mg, 50 mg i 100 mg) były jednocześnie podawane pacjentom z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. Benign prostatic hyperplasia, BPH), u których choroba ustabilizowała się w wyniku leczenia doksazosyną.

W badanych populacjach średnie dodatkowe zmniejszenie wartości ciśnienia krwi w pozycji leżącej wyniosło 7/7 mmHg, 9/5 mmHg i 8/4 mmHg, a średnie dodatkowe zmniejszenie wartości ciśnienia krwi w pozycji stojącej wyniosło odpowiednio 6/6 mmHg, 11/4 mmHg i 4/5 mmHg. W trakcie jednoczesnego podawania syldenafile i doksazosyny pacjentom uprzednio ustabilizowanym w wyniku

leczenia doksazosyną w nielicznych przypadkach występowały objawy niedociśnienia ortostatycznego. Należały do nich zawroty głowy oraz zamroczenie, ale nie dochodziło do omdleń.

Nie wykazano istotnych interakcji podczas stosowania syldenafilu w dawce 50 mg jednocześnie z metabolizowanymi przez CYP2C9 tolbutamidem w dawce 250 mg lub warfaryną w dawce 40 mg.

Syldenafil w dawce 50 mg nie nasilał wydłużenia czasu krwawienia po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego w dawce 150 mg.

Syldenafil w dawce 50 mg nie nasilał hipotensyjnego działania alkoholu u zdrowych ochotników, u których średnie, maksymalne stężenie alkoholu we krwi wynosiło 80 mg/dl.

Nie stwierdzono różnic w występowaniu działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących syldenafil i u pacjentów stosujących placebo jednocześnie z następującymi produktami hipotensyjnymi: produkty moczopędne, produkty beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści angiotensyny II, produkty przeciwnadciśnieniowe (działające na naczynia i ośrodkowo), produktami blokującymi neurony adrenergiczne, blokerami kanału wapniowego i produktów blokujących receptory alfa-adrenergiczne. W szczegółowym badaniu interakcji, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym krwi, podczas jednoczesnego stosowania syldenafilu w dawce 100 mg jednocześnie z amlodypiną stwierdzono dodatkowe zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji leżącej na plecach o 8 mm Hg. Dodatkowe obniżenie ciśnienia rozkurczowego (w pozycji leżącej) wyniosło 7 mmHg. Wartości dodatkowego obniżenia ciśnienia krwi były podobne do obserwowanych po podaniu zdrowym ochotnikom wyłącznie syldenafilu (patrz punkt 5.1).

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Rosytone nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

W badaniach nad rozrodnością, przeprowadzonych na szczurach i królikach, 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 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 i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na doniesienia z badań klinicznych nad syldenafilem o występowaniu zawrotów głowy i zaburzeń widzenia, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na produkt leczniczy Rosytone przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa syldenafilu oparty jest na danych dotyczących 8691 pacjentów, którzy otrzymywali go w zalecanych dawkach w 67 badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych przez pacjentów przyjmujących syldenafil w badaniach klinicznych należały: ból głowy, uderzenia gorąca, niestrawność, zaburzenia widzenia, niedrożność nosa, zawroty głowy oraz zaburzenia widzenia barwnego.

Dane dotyczące działań niepożądanych syldenafilu w postaci tabletek w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po dopuszczeniu leku do obrotu dotyczą okresu ponad 9 lat. Ponieważ nie wszystkie działania niepożądane są zgłaszane do podmiotu odpowiedzialnego i wprowadzane

do bazy danych dotyczących bezpieczeństwa, nie jest możliwe wiarygodne ustalenie częstości występowania tych działań.

W poniższej tabeli wymieniono wszystkie istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, których częstość występowania przewyższała częstość występowania analogicznych zdarzeń u pacjentów przyjmujących placebo. Działania te pogrupowano ze względu na układy i narządy oraz częstość 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 dopuszczeniu produktu do obrotu, wymieniono jako działania niepożądane o nieznanym częstości występowania.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania 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 kontrolowanych badaniach klinicznych sydenafilu w postaci tabletek oraz istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Bóle głowy
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Senność, niedoczulica
Rzadko	Udar naczyniowy mózgu, omdlenia
Nieznana	Przemijający napad niedokrwienny, drgawki, nawracające napady drgawek
Zaburzenia oka	
Często	Zaburzenia widzenia, zaburzenia widzenia barwnego
Niezbyt często	Zaburzenia spojówek, zaburzenia oka, zaburzenia łzawienia, inne zaburzenia oka
Nieznana	Nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION), zamknięcie naczyń siatkówki, ubytki pola widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum w uszach
Rzadko	Utrata słuchu
Zaburzenia serca	
Bardzo często	Kołatanie serca, tachykardia
Rzadko	Zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków
Niezbyt często	Komorowe zaburzenia rytmu serca, niestabilna dławica piersiowa, nagły zgon sercowy

Zaburzenia naczyniowe

Często	Uderzenia gorąca
Rzadko	Nadciśnienie tętnicze krwi, niedociśnienie tętnicze krwi

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często	Uczucie zatkanego nosa
Rzadko	Krwawienie z nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często	Niestrawność
Niezbyt często	Wymioty, nudności, suchość w ustach

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często	Wysypka skórna
Nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona (ang. Steven Johnson Syndrome, SJS), martwica toksyczna naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często	Ból mięśni
----------------	------------

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często	Krwiomocz
----------------	-----------

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często	Krwawienie z prącia, hematospermia
Nieznana	Priapizm, przedłużona erekcja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie
----------------	------------------------------------

Badania diagnostyczne

Niezbyt często	Przyspieszona akcja serca
----------------	---------------------------

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 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: adr@urpl.gov.pl.

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, występowały one jednak z większą częstością i większym nasileniem. Zastosowanie dawki 200 mg nie powodowało większej skuteczności, natomiast zwiększało częstość występowania działań niepożądanych (ból głowy, uderzenia gorąca, zawroty głowy, niestrawność, uczucie zatkanego nosa, zmiany widzenia).

W przypadku przedawkowania w zależności od objawów należy zastosować standardowe leczenie podtrzymujące. Syldenafil silnie wiąże się 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 stosowane w zaburzeniach erekcji;
Kod ATC: G04B E03

Syldenafil 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.

Fizjologicznym mechanizmem odpowiedzialnym za erekcję prącia jest uwalnianie tlenu azotu (NO) w ciałach jamistych w czasie pobudzenia seksualnego. Następnie, tlenek azotu aktywuje enzym cyklazę guanylową, co zwiększa stężenie cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) i powoduje rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych, umożliwiając napływ krwi do prącia.

Syldenafil jest silnym, selektywnym inhibitorem swoistej dla cGMP fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), która jest odpowiedzialna za rozkład cGMP w ciałach jamistych. Syldenafil wywołuje erekcję poprzez działanie obwodowe. Syldenafil nie wykazuje bezpośredniego działania zwiotczającego na izolowane ludzkie ciała jamiste, natomiast znacznie nasila rozkurczający wpływ tlenu azotu na tę tkankę. Podczas pobudzenia szlaku NO/cGMP, zahamowanie PDE5 przez syldenafil powoduje zwiększenie stężenia cGMP w ciałach jamistych. Pobudzenie seksualne jest zatem konieczne, aby syldenafil mógł wywierać zamierzone działanie farmakologiczne.

Badania *in vitro* wykazały, że syldenafil działa selektywnie na izoenzym PDE5, który bierze udział w mechanizmie erekcji. Wpływa na PDE5 silniej niż na inne znane fosfodiesterazy. Działa 10-krotnie bardziej selektywnie niż na PDE6, izoenzym biorący udział w przekazywaniu bodźców świetlnych przez siatkówkę oka. Syldenafil stosowany w maksymalnych zalecanych dawkach działa 80-krotnie bardziej selektywnie niż na PDE1 oraz ponad 700-krotnie bardziej selektywnie na PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. W szczególności, syldenafil wykazuje ponad 4000 razy bardziej selektywne działanie na PDE5 niż na PDE3, izoenzym fosfodiesterazy swoistej względem cAMP wpływającej na kurczliwość mięśnia sercowego.

W celu oceny przedziału czasowego, w jakim syldenafil w postaci tabletek wywołuje erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przeprowadzono dwa badania kliniczne. W badaniu metodą pletyzmografii prącia (ang. RigiScan) u pacjentów będących na czczo stwierdzono, że po podaniu syldenafilu średni czas osiągnięcia erekcji o sztywności 60% (wystarczającej do odbycia stosunku płciowego) wynosił 25 minut (zakres od 12 do 37 minut). W innym badaniu przeprowadzonym metodą RigiScan wykazano, że syldenafil 4-5 godzin po podaniu nadal mógł wywoływać erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne.

Syldenafil powodował niewielkie i przejściowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, które w większości przypadków nie miało znaczenia klinicznego. Średnie maksymalne zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, mierzonych w pozycji leżącej na plecach, po doustnym podaniu dawki syldenafilu w dawce 100 mg wynosiło 8,4 mmHg. Odpowiadająca temu zmiana

ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej wynosiła 5,5 mmHg. To zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi wiąże się z działaniem rozszerzającym naczynia krwionośne syldenafile, prawdopodobnie spowodowanym zwiększeniem stężenia cGMP w mięśniówce gładkiej naczyń krwionośnych. Jednorazowe dawki doustne syldenafile w postaci tabletek, w dawce do 100 mg nie powodowały u zdrowych ochotników klinicznie istotnych zmian w zapisie EKG.

W badaniu dotyczącym działania hemodynamicznego, po podaniu doustnym syldenafile w dawce jednorazowej 100 mg, u 14 pacjentów z ciężką chorobą niedokrwienną serca (ang. Coronary Artery Disease, CAD) (zwężenie co najmniej jednej tętnicy wieńcowej o ponad 70%), średnie ciśnienie skurczowe i rozkurczowe w spoczynku zmniejszyło się o odpowiednio o 7% i 6%, w porównaniu do wartości wyjściowych. Średnie skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w tętnicy płucnej zmniejszyło się o 9%. Syldenafil nie wpływał na pojemność minutową serca i nie pogarszał przepływu krwi przez zwężone tętnice wieńcowe.

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu wysiłkowym oceniono 144 pacjentów z zaburzeniami erekcji i stabilną dławicą piersiową, którzy stale przyjmowali leki przeciwdławicowe (za wyjątkiem azotanów). Wyniki badania nie wykazały istotnych klinicznie różnic w zakresie czasu wystąpienia objawów dławicy piersiowej pomiędzy pacjentami przyjmującymi syldenafil i placebo.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, z podwójnie ślełą próbą, z udziałem 144 pacjentów z zaburzeniami erekcji i przewlekłą stabilną dławicą piersiową, stosujących regularnie produkty przeciwdławicowe (z wyjątkiem azotanów), nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w zakresie czasu do wystąpienia napadu dławicy piersiowej u pacjentów przyjmujących syldenafil w porównaniu do placebo.

U niektórych pacjentów stwierdzono za pomocą testu rozróżniania barw Farnsworth–Munsella, w godzinę po podaniu syldenafile w dawce 100 mg, niewielkie i przejściowe utrudnienie rozróżniania barw (niebieskiej i zielonej). Zaburzeń tych nie obserwowano po upływie 2 godzin po podaniu dawki produktu. Uważa się, że mechanizmem odpowiedzialnym za zaburzenia odróżniania barw jest zahamowanie PDE6, biorącego udział w kaskadzie przewodzenia bodźca świetlnego w siatkówce. Syldenafil nie wpływa na ostrość ani kontrastowość widzenia. W małym (n=9), kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z udokumentowanymi wczesnymi, związanymi z wiekiem zmianami zwyrodnieniowymi plamki, syldenafil (w pojedynczej dawce 100 mg) nie wpływał istotnie na przeprowadzone badania wzroku (ostrość widzenia, siatka Amslera, test rozróżniania barw symulujący światła uliczne, perymetr Humphreya oraz wrażliwość na światło).

Po jednorazowym, doustnym podaniu syldenafile w dawce 100 mg u zdrowych ochotników nie stwierdzono wpływu na ruchliwość lub morfologię plemników.

Dalsze informacje z badań klinicznych

W badaniach klinicznych syldenafil w postaci tabletek zastosowano u ponad 8000 pacjentów w wieku od 19 do 87 lat. W badaniach uczestniczyły następujące grupy pacjentów: pacjenci w podeszłym wieku (19,9%), pacjenci z nadciśnieniem tętniczym krwi (30,9%), cukrzycą (20,3%), chorobą niedokrwienną serca (5,8%), hiperlipidemią (19,8%), po urazach rdzenia kręgowego (0,6%), z depresją (5,2%), po przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (3,7%), radykalnej prostatektomii (3,3%). Z badań klinicznych były wykluczone lub nie były wystarczająco reprezentatywne 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 z zastosowaniem stałej dawki leku odsetek pacjentów zgłaszających poprawę erekcji wynosił 62% (dla dawki 25 mg), 74% (dla dawki 50 mg) oraz 82% (dla dawki 100 mg), w porównaniu do 25% pacjentów w grupie placebo. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że częstość przerywania terapii syldenafilem była niewielka i podobna do obserwowanej w grupie placebo.

Biorąc pod uwagę wyniki wszystkich badań klinicznych, odsetek pacjentów zgłaszających poprawę po zastosowaniu syldenafile był następujący w poszczególnych grupach: psychogenne zaburzenia

erekcji (84%), mieszane zaburzenia erekcji (77%), organiczne zaburzenia erekcji (68%), pacjenci w podeszłym wieku (67%), cukrzyca (59%), choroba niedokrwienna serca (69%), nadciśnienie tętnicze krwi (68%), przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego (ang. Transurethral Resection of Prostate, TURP) (61%), radykalna prostatektomia (43%), uraz rdzenia kręgowego (83%), depresja (75%). W badaniach długookresowych, bezpieczeństwo i skuteczność stosowania syldenafilu utrzymywały się na stałym 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 surowicy występuje po 30 do 120 minutach (średnio 60 minut). Średnia całkowita biodostępność po podaniu doustnym wynosi 41% (zakres wartości od 25% do 63%).

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

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji syldenafilu w stanie równowagi stacjonarnej (V_d) wynosi 105 l, co wskazuje na jego przenikanie do tkanek. Po podaniu jednorazowej dawki doustnej 100 mg, średnie maksymalne stężenie syldenafilu w osoczu wynosi około 440 ng/ml (CV 40%). Ponieważ syldenafil (i jego główny krążący metabolit N-demetylo metabolit) wiąże się z białkami osocza w 96%, powoduje to, że średnie maksymalne stężenie wolnego syldenafilu w osoczu wynosi 18 ng/ml (38 nM). Stopień wiązania z białkami nie zależy od całkowitego stężenia produktu.

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

Metabolizm

Syldenafil jest metabolizowany głównie przez mikrosomalne enzymy wątrobowe CYP3A4 (w większym stopniu) oraz CYP2C9 (w mniejszym stopniu). Główny krążący metabolit syldenafilu powstaje w wyniku jego N-demetylacji.

Metabolit ten wykazuje podobny do syldenafilu profil selektywności w stosunku do fosfodiesterazy i siłę działania w stosunku do PDE-5 *in vitro* wynoszącą około 50% siły działania substancji macierzystej. Stężenia metabolitu w osoczu odpowiadają około 40% stężeń obserwowanych dla syldenafilu. N-demetylowany metabolit podlega dalszym przemianom metabolicznym, a jego końcowy okres półtrwania wynosi około 4 godzin.

Eliminacja

Całkowity klirens syldenafilu wynosi 41 l/h, co powoduje, że końcowy okres półtrwania wynosi od 3 do 5 godzin. Zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym syldenafil jest wydalany głównie z kałem w postaci metabolitów (około 80% podanej dawki doustnej) oraz w mniejszym stopniu z moczem (około 13% podanej dawki doustnej).

Liniowość lub nieliniowość

Po podaniu doustnym syldenafilu w zakresie zalecanych dawek (od 25 mg do 100 mg), wartości AUC i C_{max} zwiększają się proporcjonalnie do dawki.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku:

U zdrowych ochotników w podeszłym wieku (65 lat lub powyżej) stwierdzono zmniejszony klirens syldenafilu, co powodowało zwiększenie stężenia syldenafilu i jego aktywnego N-demetylowanego

metabolitu w osoczu było większe o około 90% w porównaniu do wartości obserwowanych u młodszych zdrowych ochotników (w wieku od 18 do 45 lat). Z uwagi na zmieniający się z wiekiem stopień wiązania z białkami, stężenie wolnego syldenafilu w osoczu zwiększyło się w przybliżeniu o 40%.

Niewydolność nerek:

U ochotników z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 80 ml/min.), parametry farmakokinetyczne syldenafilu nie uległy zmianie po podaniu jednorazowej dawki doustnej 50 mg. Średnie wartości AUC oraz C_{max} N-demetylowanego metabolitu zwiększyły się odpowiednio o 126% i 73%, w porównaniu do tej samej grupy wiekowej ochotników bez zaburzeń czynności nerek. Jednakże, z uwagi na dużą zmienność osobniczą, różnice te nie są statystycznie istotne. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), klirens syldenafilu zmniejszył się, co powodowało zwiększenie wartości AUC i C_{max} odpowiednio o 100% i 88% w porównaniu do tej samej grupy wiekowej u ochotników bez niewydolności nerek. Ponadto, wartości AUC i C_{max} N-demetylowanego metabolitu były znacznie zwiększone, odpowiednio o 79% i 200%.

Niewydolność wątroby

U ochotników z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby (A i B wg skali Childa-Pugha), klirens syldenafilu był zmniejszony, powodując zwiększenie AUC (84%) oraz C_{max} (47%), w porównaniu do tej samej grupy wiekowej ochotników bez zaburzeń czynności wątroby. Nie badano farmakokinetyki syldenafilu 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, nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polakrylina potasowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Laktoza jednowodna
Powidon K-30
Aspartam (E 951)
Kroskarmeloza sodowa
Aromat miętowy o składzie: maltodekstryna (kukurydziana), skrobia modyfikowana (E 1450), olejek mięty pieprzowej
Magnezu stearynian
Kwas solny lub potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PCTFE/Aluminium w tekturowym pudełku.

1, 2, 4, 8, 12 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25 mg: 20768

50 mg: 20769

100 mg: 20770

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.11.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Październik 2013