

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TAXIER, 50 mg, tabletki powlekane

TAXIER, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg syldenafilu (*Sildenafilum*), w postaci syldenafilu cytrynianu. Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg syldenafilu (*Sildenafilum*), w postaci syldenafilu cytrynianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki 50 mg to żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe, tabletki powlekane, z liczbą "50" umieszczoną po jednej stronie.

Tabletki 100 mg to żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe, tabletki powlekane, z liczbą "100" umieszczoną po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Taxier jest wskazany do stosowania u dorosłych mężczyzn z zaburzeniami erekcji, polegającymi na niemożności osiągnięcia lub utrzymania wzwodu prącia wystarczającego do odbycia satysfakcjonującego stosunku płciowego.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecaną dawką jest 50 mg, przyjmowane zależnie od potrzeby około godzinę przed aktywnością seksualną. W zależności od skuteczności i tolerancji leku, dawka może być zwiększona do 100 mg lub zmniejszona do 25 mg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 100 mg. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego częściej niż raz na dobę. Jeżeli syldenafil przyjmowany jest z pokarmem, początek działania może być opóźniony w porównaniu do przyjmowania leku na czczo (patrz punkt 5.2).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawkowania nie jest wymagane u osób w podeszłym wieku (osoby w wieku ≥ 65 lat).

Zaburzenia czynności nerek

Zalecenia dotyczące dawkowania, opisane w punkcie „Dorośli“, odnoszą się także do pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 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 leku, dawka może być stopniowo zwiększana do 50 mg lub aż do 100 mg, gdy będzie to konieczne.

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na zmniejszony klirens syldenafilu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (np. z marskością wątroby), należy rozważyć stosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji leku, dawka może być stopniowo zwiększana do 50 mg lub aż do 100 mg, gdy będzie to konieczne.

Dzieci i młodzież

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

Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze

U pacjentów przyjmujących równocześnie inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.5), z wyjątkiem rytonawiru, którego przyjmowanie łącznie z syldenafilem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4), należy rozważyć stosowanie dawki początkowej 25 mg.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipotonii ortostatycznej u pacjentów przyjmujących leki alfa-adrenolityczne, stan tych pacjentów powinien być ustabilizowany w czasie leczenia lekami alfa-adrenolitycznymi przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Należy dodatkowo rozważyć rozpoczęcie leczenia syldenafilem od dawki 25 mg (patrz punkty 4.4 i 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 znany wpływ syldenafilu na szlak przemian metabolicznych tlenku azotu i cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) (patrz punkt 5.1), okazało się, że syldenafil nasila hipotensyjne działanie azotanów. Podawanie syldenafilu równocześnie z lekami uwalniającymi tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci jest zatem przeciwwskazane.
- Jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE5, w tym syldenafilu, i leków pobudzających cyklazę guanylową, takich jak riocyguat, jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).
- Produkty lecznicze przeznaczone do leczenia zaburzeń wzrodu, w tym syldenafil, nie powinny być stosowane u mężczyzn, u których aktywność seksualna jest niewskazana (np. pacjentów z ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego, takimi jak niestabilna dławica piersiowa lub ciężka niewydolność serca).
- Syldenafil jest przeciwwskazany u pacjentów z utratą widzenia w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. non-arteritic anterior ischaemic optic neuropaty, NAION), niezależnie, czy epizod ten wiązał się z uprzednią

ekspozycją na inhibitory PDE5 (patrz punkt 4.4).

- Bezpieczeństwo stosowania syldenafilu w następujących podgrupach pacjentów nie zostało dotychczas określone, stosowanie leku jest więc w tych grupach przeciwwskazane: pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, niedociśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze < 90/50 mmHg), po niedawno przebyłym udarze lub zawale mięśnia sercowego oraz ze stwierdzonymi dziedzicznymi zmianami degeneracyjnymi siatkówki, takimi jak *retinitis pigmentosa* (niewielka część tych pacjentów wykazuje genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości dotyczące fosfodiesteraz siatkówkowych).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia farmakologicznego, należy przeprowadzić badanie przedmiotowe i podmiotowe pacjenta, w celu rozpoznania zaburzeń wzrodu i określenia ich przyczyny.

Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

Ze względu na zwiększenie ryzyka zaburzeń czynności układu krążenia, związanego z aktywnością seksualną, przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń wzrodu, zalecana jest ocena stanu układu sercowo-naczyniowego pacjentów. Syldenafil wykazuje właściwości wazodylatacyjne, wywołując niewielkie i przemijające obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 5.1). Przed przepisaniem syldenafilu należy dokładnie ocenić, czy pacjenci z niektórymi współistniejącymi schorzeniami mogą być podatni na niekorzystne działanie wazodylatacyjne, szczególnie w połączeniu z aktywnością seksualną. Zwiększoną wrażliwość na wazodylatory wykazują pacjenci z lewokomorowym zaburzeniem odpływu krwi (np. zwężeniem ujścia aorty czy kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu) oraz z rzadkim zespołem atrofii wielonarządowej, objawiającym się jako silne zaburzenia autonomicznej regulacji ciśnienia krwi.

Syldenafil nasila hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki występowania, czasowo skojarzonych ze stosowaniem syldenafilu, poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, włączając zawał mięśnia sercowego, niestabilną dławicę piersiową, nagłą śmierć sercową, arytmie komorową, krwotok mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienny, nadciśnienie i niedociśnienie tętnicze. U większości, choć nie u wszystkich z tych pacjentów, czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych występowały przed rozpoczęciem leczenia. Wiele z tych przypadków wystąpiło w trakcie lub wkrótce po zakończeniu stosunku seksualnego, a pojedyncze przypadki miały miejsce wkrótce po przyjęciu syldenafilu, zanim doszło do aktywności seksualnej. Nie jest możliwe określenie, czy powyższe przypadki, są bezpośrednio związane z tymi czynnikami ryzyka, czy z innymi czynnikami.

Priapizm

Produkty lecznicze do leczenia zaburzeń wzrodu, włącznie z syldenafilem, 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 (takimi jak niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi czy 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 metodami leczenia zaburzeń wzrodu

Nie badano dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania syldenafilu w skojarzeniu z innymi inhibitorami PDE5, innymi terapiami tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) z zastosowaniem

syldenafilem czy innymi metodami leczenia zaburzeń wzroku. Stosowanie takich połączeń nie jest więc zalecane.

Wpływ na wzrok

W związku z przyjmowaniem syldenafilem i innych inhibitorów PDE5 spontanicznie zgłaszano przypadki zaburzeń widzenia (patrz punkt 4.8). Przypadki nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego, rzadko występującej choroby, były zgłaszane spontanicznie oraz w badaniu obserwacyjnym w związku z przyjmowaniem syldenafilem i innych inhibitorów PDE5 (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek nagłych zaburzeń widzenia przerwali przyjmowanie syldenafilem i niezwłocznie skonsultowali się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie z rytonawirem

Nie zaleca się przyjmowania syldenafilem w skojarzeniu z rytonawirem (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z lekami alfa-adrenolitycznymi

Należy zachować ostrożność podczas podawania syldenafilem pacjentom przyjmującym leki alfa-adrenolityczne, ponieważ ich jednoczesne stosowanie może prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego u nielicznych podatnych chorych (patrz punkt 4.5). Wystąpienie tych objawów jest najbardziej prawdopodobne w ciągu 4 godzin od przyjęcia syldenafilem. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, pacjenci leczeni lekami alfa-adrenolitycznymi powinni być hemodynamicznie stabilni przed rozpoczęciem terapii syldenafilem. Należy rozważyć wprowadzenie syldenafilem w dawce 25 mg (patrz punkt 4.2). Ponadto, należy poinformować pacjenta, co należy zrobić w przypadku wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego.

Wpływ na proces krzepnięcia

Badania przeprowadzone na ludzkich płytkach krwi dowodzą, że syldenafil nasila przeciwaagregacyjne działanie nitroprusydku sodu *in vitro*. Nie ma informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafilem u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub czynną chorobą wrzodową. Syldenafil powinien być zatem podawany tym pacjentom jedynie po dokładnym rozważeniu możliwych korzyści i zagrożeń.

Kobiety

Syldenafil nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie syldenafilem

Badania in vitro

Metabolizm syldenafilem jest przeprowadzany głównie przez cytochrom P450 (CYP), izoenzymy 3A4 (główny szlak) i 2C9 (dodatkowy szlak). Inhibitory tych izoenzymów mogą więc zmniejszać klirens syldenafilem, zaś induktory tych izoenzymów mogą zwiększać klirens syldenafilem.

Badania in vivo

Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych uzyskanych z badań klinicznych wykazała zmniejszenie klirensu syldenafilem podawanego jednocześnie z inhibitorami CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, erytromycyna, cymetydyna). Pomimo, iż nie zaobserwowano zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych u tych pacjentów, podczas jednoczesnego stosowania syldenafilem z inhibitorami CYP3A4, należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej 25 mg.

Jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy HIV, rytonawiru, będącego silnym inhibitorem P450, w stanie równowagi (500 mg dwa razy na dobę) z syldenafilem (pojedyncza dawka 100 mg), wywoływało zwiększenie C_{max} syldenafilem o 300% (4-krotne) i zwiększenie AUC syldenafilem

w surowicy o 1000% (11-krotne). Po upływie 24 godzin osoczowe stężenie syldenafilem wynosiło nadal ok. 200 ng/ml, w porównaniu z ok. 5 ng/ml, kiedy syldenafil podawany był jako jedyny lek. Dane te są zgodne z obserwowanym silnym wpływem rytonawiru na szeroki zakres substratów cytochromu P450. Syldenafil nie wpływał na farmakokinetykę rytonawiru. Na podstawie powyższych danych farmakokinetycznych, jednoczesne podawanie syldenafilem i rytonawiru nie jest zalecane (patrz punkt 4.4), a maksymalna dawka syldenafilem nie może bezwzględnie przekraczać 25 mg w ciągu 48 godzin.

Jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy HIV, sakwinawiru, będącego inhibitorem CYP3A4, w stanie równowagi (1200 mg trzy razy na dobę) z syldenafilem (100 mg w pojedynczej dawce) powodowało zwiększenie C_{max} syldenafilem o 140%, a AUC syldenafilem o 210%. Syldenafil nie wpływał na farmakokinetykę sakwinawiru (patrz punkt 4.2). Należy się spodziewać, że silniejsze inhibitory CYP3A4, takie jak ketokonazol i itrakonazol, mogą wywierać silniejszy wpływ.

Po podaniu jednorazowej dawki 100 mg syldenafilem z erytromycyną, umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, w stanie równowagi (500 mg dwa razy na dobę przez 5 dni), dochodziło do wzrostu układowej ekspozycji na syldenafil (AUC) o 182%. U zdrowych ochotników płci męskiej nie zaobserwowano wpływu podawania azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC, C_{max} , t_{max} , stałą eliminacji i okres półtrwania syldenafilem lub jego głównego krążącego metabolitu. Cymetydyna (800 mg), inhibitor cytochromu P450 i niespecyficzny inhibitor CYP3A4, podawana zdrowym ochotnikom jednocześnie z syldenafilem (50 mg), powodowała zwiększenie stężenia syldenafilem w surowicy o 56%.

Sok grejpfrutowy, będący słabym inhibitorem metabolizmu CYP3A4 w ścianie jelit, może powodować niewielkie zwiększenie stężenia syldenafilem w surowicy.

Jednorazowe dawki leku zobojętniającego (wodorotlenek magnezu/wodorotlenek glinu) nie wpływały na biodostępność syldenafilem.

Chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących swoistych interakcji syldenafilem ze wszystkimi lekami, analiza populacyjna danych farmakokinetycznych nie wykazała wpływu leczenia skojarzonego na farmakokinetykę syldenafilem w czasie jednoczesnego stosowania leków z grupy inhibitorów CYP2C9 (takich jak tolbutamid, warfaryna, fenytoina), inhibitorów CYP2D6 (takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), tiazydowych, leków moczopędnych i leków pokrewnych, diuretyków pętlowych i oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów kanału wapniowego, antagonistów receptorów beta-adrenergicznych czy leków indukujących enzymy układu CYP450 (takich 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 syldenafilem o 62,6% i C_{max} syldenafilem o 55,4%. Zatem równoczesne podawanie silnych induktorów CYP3A4, takich jak ryfampicyna, spowoduje znaczne zmniejszenie stężenia syldenafilem w osoczu.

Nikorandyl jest połączeniem aktywatora kanału potasowego i azotanu. Ze względu na komponentę azotanową może powodować ciężkie interakcje z syldenafilem.

Wpływ syldenafilem na inne produkty lecznicze

Badania in vitro

Syldenafil jest słabym inhibitorem izoenzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$) cytochromu P450. Biorąc pod uwagę, że najwyższe stężenia syldenafilem w surowicy wynoszą po zalecanych dawkach około 1 μM , jest mało prawdopodobne, aby syldenafil zmieniał klirens substratów tych izoenzymów.

Nie ma danych dotyczących interakcji syldenafilu z nieswoistymi inhibitorami fosfodiesterazy, takimi jak teofilina, czy dipirydamol.

Badania in vivo

W wyniku potwierdzonego wpływu syldenafilu na przemiany metaboliczne tlenu azotu i cGMP (patrz punkt 5.1), wykazano, że syldenafil nasila hipotensyjne działanie azotanów i jego jednoczesne podawanie z lekami uwalniającymi tlenek azotu lub azotanami w jakiegokolwiek postaci jest z tego powodu 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 nasilanie działania hipotensyjnego inhibitorów PDE5 przez riocyguat. W badanej populacji nie wykazano korzystnego działania klinicznego takiego skojarzenia. Jednoczesne stosowanie riocyguatu i inhibitorów PDE5, w tym syldenafilu, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie syldenafilu pacjentom przyjmującym leki alfa-adrenolityczne może wywoływać objawowe niedociśnienie u nielicznych podatnych pacjentów. Wystąpienie tych objawów jest najbardziej prawdopodobne w ciągu 4 godzin od przyjęcia syldenafilu (patrz punkt 4.2 i 4.4). W trzech specyficznych badaniach interakcji lekowych, lek alfa-adrenolityczny doksazosyna (4 mg i 8 mg) i syldenafil (25 mg, 50 mg lub 100 mg) były jednocześnie podawane pacjentom z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), u których choroba ustabilizowała się w wyniku leczenia doksazosyną.

W badanych populacjach, średnie dodatkowe obniżenie wartości ciśnienia krwi w pozycji leżącej wyniosło 7/7 mmHg, 9/5 mmHg i 8/4 mmHg, a średnie dodatkowe obniżenie wartości ciśnienia krwi w pozycji stojącej wynosiło odpowiednio 6/6 mmHg, 11/4 mmHg i 4/5 mmHg. Podczas jednoczesnego podawania syldenafilu i doksazosyny pacjentom ustabilizowanym w wyniku leczenia doksazosyną, wystąpiły nieliczne doniesienia o występowaniu objawów niedociśnienia ortostatycznego. Obejmowały one zawroty głowy i zamroczenie, nie dochodziło jednak do omdleń.

Nie wykazano istotnych interakcji podczas jednoczesnego przyjmowania syldenafilu (50 mg) z metabolizowanymi przez CYP2C9 tolbutamidem (250 mg) lub warfaryną (40 mg).

Syldenafil (50 mg) nie nasilał wydłużenia czasu krwawienia wywołwanego przez kwas acetylosalicylowy (150 mg).

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

Nie wykazano różnic w występowaniu działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących syldenafil jednocześnie z lekami hipotensyjnymi następujących grup: diuretykami, lekami beta-adrenolitycznymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami angiotensyny II, produktami przeciwnadciśnieniowymi (działającymi wazodylatacyjnie i ośrodkowo), lekami blokującymi neurony adrenergiczne, antagonistami kanałów wapniowych i lekami alfa-adrenolitycznymi, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. W badaniu dotyczącym interakcji, w którym syldenafil (100 mg) podawano z amlodypiną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, dochodziło do dodatkowego obniżenia skurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej o 8 mmHg. Odpowiadające obniżenie rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej wynosiło 7 mmHg. Wartości dodatkowego obniżenia ciśnienia krwi były podobne do obserwowanych po podaniu syldenafilu jako jedyne leku u zdrowych ochotników (patrz punkt 5.1).

Syldenafil (100 mg) nie wpływał na farmakokinetykę w stanie równowagi inhibitorów proteazy HIV, sakwinawiru i rytonawiru, będących substratami dla 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

Taxier nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

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

W badaniach nad rozrodczością szczurów i królików, po doustnym zastosowaniu syldenafilu, nie stwierdzono działań niepożądanych w tym zakresie.

Po podaniu pojedynczej 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 na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na doniesienia o występowaniu zawrotów głowy i zaburzeń widzenia w badaniach klinicznych nad syldenafilem, pacjenci powinni poznać swoją reakcję po przyjęciu produktu leczniczego Taxier, przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa syldenafilu oparto na danych dotyczących 9570 pacjentów ocenianych w 74 badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanych placebo. Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych przez pacjentów przyjmujących syldenafil w badaniach klinicznych należały: ból głowy, nagle zaczerwienienie twarzy, niestrawność, uczucie zatkanego 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 wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu dotyczą okresu ponad 10 lat. Ponieważ nie wszystkie działania niepożądane są zgłaszane podmiotowi odpowiedzialnemu i wprowadzane do bazy danych dotyczących bezpieczeństwa, nie jest możliwe rzetelne ustalenie częstości występowania tych działań.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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 według klasyfikacji układów i narządów 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 $< 1/1000$)).

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, które występowały częściej niż u pacjentów przyjmujących placebo, w kontrolowanych badaniach klinicznych oraz istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Niezbyt często	Nieżyt nosa
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Niezbyt często	Nadwrażliwość
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Senność, niedoczulica
	Rzadko	Udar naczyniowy mózgu, przemijający napad niedokrwienny, drgawki*, drgawki nawracające*, omdlenie
<i>Zaburzenia oka</i>	Często	Zaburzenia widzenia barw**, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie
	Niezbyt często	Zaburzenia łzawienia***, ból oczu, światłowstręt, fotopsja, przekrwienie oka, jaskrawe widzenie, zapalenie spojówek
	Rzadko	Nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION)*, zamknięcie naczyń siatkówki*, krwotok siatkówkowy, retinopatia miażdżycowa, zaburzenia siatkówki, jaskra, ubytki pola widzenia, podwójne widzenie, zmniejszona ostrość widzenia, krótkowzroczność, niedomoga 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
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum w uszach
	Rzadko	Utrata słuchu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia serca</i>	Niezbyt często	Tachykardia, kołatanie serca
	Rzadko	Nagła śmierć sercowa*, zawał mięśnia sercowego, arytmia komorowa*, migotanie przedsionków, niestabilna dławica piersiowa
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Często	Nagłe zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca
	Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Często	Uczucie zatkanego nosa
	Niezbyt często	Krwawienie z nosa, zatkanie zatok
	Rzadko	Uczucie ucisku w gardle, obrzęk nosa, suchość nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często	Nudności, niestrawność
	Niezbyt często	Choroba refluksowa przełyku, wymioty, ból w górnej części jamy brzusznej, suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Rzadko	Niedoczulica jamy ustnej
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Niezbyt często	Wysypka
	Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona*, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Niezbyt często	Ból mięśni, ból w kończynie
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Niezbyt często	Krwimocz
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Rzadko	Krwawienie z prącia, priapizm*, krwawa sperma, nasiloną erekcja
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, uczucie gorąca
	Rzadko	Drażliwość
<i>Badania diagnostyczne</i>	Niezbyt często	Przyspieszona czynność 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 Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

E-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach przeprowadzonych na ochotnikach, u których stosowano jednorazowe dawki leku do 800 mg, działania niepożądane były zbliżone do działań obserwowanych po podaniu mniejszych dawek, występowały jednak ze zwiększoną częstością i były bardziej nasilone. Zastosowanie dawki 200 mg nie powodowało zwiększenia skuteczności, natomiast częstość występowania działań niepożądanych (ból głowy, zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy, niestrawność, uczucie zatkanego nosa, zaburzenia widzenia) była zwiększona.

W przypadku przedawkowania, w zależności od objawów, należy stosować standardowe leczenie podtrzymujące. Syldenafil silnie wiąże się z białkami osocza i nie jest wydalany z moczem, należy się więc spodziewać, że zastosowanie dializy nie spowoduje przyspieszenia klirensu leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki urologiczne, leki stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji.
Kod ATC: G04B E03.

Mechanizm działania

Syldenafil jest lekiem do stosowania doustnego, przeznaczonym do leczenia zaburzeń wzwodu. W naturalnych warunkach, tj. podczas pobudzenia seksualnego, przywraca zaburzony mechanizm wzwodu poprzez zwiększenie dopływu krwi do prącia.

Fizjologicznym mechanizmem odpowiedzialnym za wystąpienie wzwodu prącia jest uwolnienie tlenu azotu (NO) w ciałach jamistych podczas pobudzenia seksualnego. Tlenek azotu aktywuje następnie enzym cyklazę guanylową, która zwiększa stężenie cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP), wywołującego rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych, co umożliwia wypełnienie ich krwią.

Syldenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cGMP fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), która w ciałach jamistych odpowiedzialna jest za rozkładanie cGMP. Syldenafil powoduje wzwód poprzez działanie obwodowe. Syldenafil nie wywołuje bezpośredniego działania zwiotczającego na izolowane ludzkie ciała jamiste, natomiast znacznie nasila rozkurczający wpływ tlenu azotu na tą tkankę. Podczas aktywacji szlaku przemian metabolicznych z udziałem NO i cGMP, zachodzącej w czasie pobudzenia seksualnego, hamowanie aktywności PDE5 przez syldenafil powoduje zwiększenie stężenia cGMP w ciałach jamistych. Pobudzenie seksualne jest więc niezbędne dla osiągnięcia zamierzonych korzystnych działań farmakologicznych syldenafilu.

Działanie farmakodynamiczne

Badania *in vitro* wykazały, że syldenafil działa selektywnie wobec PDE5, biorącej udział w mechanizmie wzwodu. Wpływa na PDE5 znacznie silniej niż na inne znane fosfodiesterazy. Działa 10-krotnie bardziej selektywnie niż na PDE6, biorącą udział w przekazywaniu bodźców świetlnych

w siatkówce. W najwyższych zalecanych dawkach wykazuje 80-krotnie większą selektywność wobec PDE1 oraz ponad 700-krotnie większą wobec PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. W szczególności, syldenafil działa ponad 4000 razy bardziej selektywnie na PDE5 niż na PDE3, izoformę fosfodiesterazy swoistą wobec cAMP, która bierze udział w regulacji kurczliwości mięśnia sercowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono dwa badania kliniczne, specjalnie zaprojektowane dla określenia przedziału czasowego, w jakim syldenafil powoduje wzwód prącia w odpowiedzi na pobudzenie seksualne. W badaniu metodą pletyzmografii prącia (RigiScan) u pacjentów będących na czczo, przyjmujących syldenafil, mediana czasu, który upłynął do rozpoczęcia wzwodu, u tych pacjentów, którzy osiągnęli wzwody o 60% sztywności (wystarczające do odbycia stosunku płciowego) wynosiła 25 minut (zakres od 12 do 37 minut). W innym badaniu metodą RigiScan wykazano, że syldenafil po 4-5 godzinach po przyjęciu nadal mógł wywołać wzwód prącia w odpowiedzi na pobudzenie seksualne.

Syldenafil powoduje łagodne i przejściowe obniżenie ciśnienia krwi, w większości przypadków bez znaczenia klinicznego. Średnie maksymalne obniżenie wartości skurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej po podaniu doustnym 100 mg syldenafilu wynosiło 8,4 mmHg. Odpowiadające obniżenie wartości rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej wynosiło 5,5 mmHg. Obniżenie ciśnienia krwi wiąże się z wazodylatacyjnym działaniem syldenafilu, wynikającym prawdopodobnie ze zwiększenia stężenia cGMP w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych. Jednorazowe dawki podanego doustnie syldenafilu do 100 mg nie wywoływały u zdrowych ochotników istotnych klinicznie zmian w zapisie EKG.

W badaniu wpływu pojedynczej podanej doustnie dawki 100 mg syldenafilu na hemodynamikę, u 14 pacjentów z ciężką chorobą niedokrwienną serca (ang. coronary artery disease, CAD) (>70% zwężenie przynajmniej jednej tętnicy wieńcowej), średnie wartości spoczynkowego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego obniżyły się odpowiednio o 7% i 6% w porównaniu do wartości wyjściowych. Średnie ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej obniżyło się o 9%. Syldenafil nie wykazywał wpływu na pojemność minutową serca i nie upośledzał przepływu przez zwężone tętnice wieńcowe.

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu wysiłkowym, oceniono 144 pacjentów z zaburzeniami wzwodu i przewlekłą stabilną dławicą piersiową, przyjmujących na stałe leki przeciwdławicowe (z wyjątkiem azotanów). Wyniki badania nie wykazały istotnych klinicznie różnic w zakresie czasu ustępowania objawów dławicy piersiowej pomiędzy pacjentami przyjmującymi syldenafil i placebo.

U niektórych pacjentów, za pomocą testu rozróżniania barw Farnsworth-Munsell`a 100, w godzinę po przyjęciu dawki 100 mg, stwierdzono niewielkie, przejściowe utrudnienie rozróżniania kolorów (niebieskiego i zielonego), bez widocznych zaburzeń w 2 godziny po przyjęciu leku. Postuluje się, że mechanizm odpowiedzialny za zaburzenia rozróżniania kolorów wiąże się z hamowaniem PDE6, biorącej udział w kaskadzie przekazywania bodźców świetlnych w siatkówce. Syldenafil nie wpływa na ostrość ani kontrastowość widzenia. W małym, kontrolowanym placebo badaniu pacjentów z udokumentowanymi wczesnymi zależnymi od wieku zmianami zwyrodnieniowymi plamki (n=9), syldenafil (jednorazowa dawka, 100 mg) nie wywoływał istotnych zmian w przeprowadzonych testach okulistycznych (ostrość widzenia, siatka Amslera, test rozróżniania kolorów symulujący światła drogowe, perymetr Humpreya oraz wrażliwość na światło).

Po pojedynczej doustnej dawce 100 mg syldenafilu u zdrowych ochotników nie obserwowano wpływu na ruchliwość i 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. Uczestniczyły w nich następujące grupy pacjentów: pacjenci w podeszłym wieku (19,9%), pacjenci z nadciśnieniem tętniczym (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%). Następujące grupy nie były wystarczająco reprezentowane lub zostały wykluczone z badań klinicznych: pacjenci po zabiegach chirurgicznych w obrębie miednicy, pacjenci po radioterapii, pacjenci 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 wzrodów po terapii wynosił 62% (25 mg), 74% (50 mg) oraz 82% (100 mg), w porównaniu do 25% u pacjentów przyjmujących placebo. W kontrolowanych próbach klinicznych stwierdzono, że częstość przerwania terapii syldenafilem była niewielka i porównywalna do placebo. We wszystkich badaniach, odsetek pacjentów zgłaszających poprawę po stosowaniu syldenafilu był następujący w poszczególnych grupach: psychogenne zaburzenia wzrodu (84%), mieszane zaburzenia wzrodu (77%), organiczne zaburzenia wzrodu (68%), osoby w wieku podeszłym (67%), cukrzyca (59%), niedokrwienna choroba serca (69%), nadciśnienie (68%), po przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (ang. Transurethral Resection of Prostate, TURP) (61%), po radykalnej prostatektomii (43%), po urazie rdzenia kręgowego (83%), depresja (75%). Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania syldenafilu utrzymywały się na stałym poziomie w badaniach długookresowych.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań przeprowadzonych dla 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 wchłaniany szybko. Po podaniu doustnym na czczo, maksymalne stężenia w surowicy występują po 30-120 minutach (mediana 60 minut). Średnia całkowita dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 41% (zakres pomiędzy 25-63%). Po podaniu doustnym syldenafilu, w zakresie zalecanych dawek (25-100 mg), AUC i C_{max} zwiększają się proporcjonalnie do dawki.

Przyjmowanie syldenafilu podczas posiłku zmniejsza szybkość wchłaniania, ze średnim opóźnieniem t_{max} wynoszącym 60 minut i średnim zmniejszeniem C_{max} o 29%.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji (V_d) syldenafilu w stanie stacjonarnym wynosi 105 l, co wskazuje na przechodzenie leku do tkanek. Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 100 mg, średnie maksymalne całkowite stężenie syldenafilu w surowicy wynosi około 440 ng/ml (C_v 40%). Ponieważ syldenafil (i jego główny krążący N-demetylowany metabolit) wiąże się z białkami osocza w 96%, średnie maksymalne stężenie wolnego syldenafilu w surowicy wynosi 18 ng/ml (38 nM). Stopień wiązania z białkami nie zależy od całkowitych stężeń leku.

U zdrowych ochotników przyjmujących syldenafil (pojedyncza dawka 100 mg), po 90 minutach od przyjęcia, w ejakulacie znajdowało się mniej niż 0,0002% (średnio 188 ng) przyjętej dawki.

Metabolizm

Syldenafil jest metabolizowany głównie przez izoenzymy mikrosomalne wątroby CYP3A4 (główny szlak) oraz CYP2C9 (dodatkowy szlak). Główny krążący metabolit powstaje w wyniku N-demetylacji syldenafilu. Wykazuje on podobną do syldenafilu selektywność wobec fosfodiesteraz i siłę działania wobec PDE5 *in vitro* wynoszącą około 50% siły leku macierzystego. Stężenia metabolitu w osoczu odpowiadają około 40% stężeń obserwowanych dla syldenafilu. N-demetylowany metabolit podlega dalszym przemianom, a jego ostateczny okres półtrwania wynosi około 4 godzin.

Eliminacja

Całkowity klirens syldenafilu wynosi 41 l/h, co daje okres półtrwania 3-5 godzin. Zarówno po podaniu

doustnym, jak i dożylnym, syldenafil jest wydalany w postaci metabolitów głównie z kałem (w przybliżeniu 80% dawki doustnej) oraz w mniejszym stopniu z moczem (w przybliżeniu 13% podanej dawki doustnej).

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Osoby w wieku podeszłym

Zdrowi ochotnicy w wieku podeszłym (65 lat i powyżej) wykazywali zmniejszony klirens syldenafilu, co powodowało wyższe stężenie syldenafilu i jego aktywnego N-demetylowanego metabolitu w surowicy o około 90%, w porównaniu z wartościami obserwowanymi u zdrowych ochotników w młodszym wieku (18-45 lat). Ze względu na zmieniający się z wiekiem stopień wiązania z białkami surowicy, odpowiadający wzrost stężenia wolnego syldenafilu w surowicy wynosił w przybliżeniu 40%.

Niewydolność nerek

U ochotników z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny = 30-80 ml/min) parametry farmakokinetyczne syldenafilu po przyjęciu pojedynczej doustnej dawki 50 mg, nie uległy zmianie. Średnie AUC i C_{max} N-demetylowanego metabolitu wzrosły odpowiednio do 126% i do 73%, w porównaniu do tej samej grupy wiekowej ochotników bez zaburzeń czynności nerek. Pomimo tego, ze względu na dużą zmienność osobniczą, wspomniane różnice nie były statystycznie istotne. U ochotników z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30ml/min) klirens syldenafilu był obniżony, co powodowało wzrost AUC i C_{max} średnio odpowiednio o 100% i 88% w porównaniu do tej samej grupy wiekowej ochotników bez zaburzeń czynności nerek. Ponadto, znamienne zwiększały się wartości AUC i C_{max} N-demetylowanego metabolitu odpowiednio o 200% i 79%.

Niewydolność wątroby

U ochotników z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby (A i B wg Child-Pugh) klirens syldenafilu ulegał zmniejszeniu, co skutkowało wzrostem AUC (84%) i 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 i rozwój potomstwa, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Wapnia wodorofosforan, bezwodny
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka

Sepifilm 3048 Yellow
Hypromeloza (E464)
Celuloza mikrokrystaliczna
Makroglu stearynian 40

Tytanu dwutlenek (E171)
Żółcień chinolinowa, lak (E104)
Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 1, 4, 8 tabletek powlekanych. Każdy blister zawiera 1 lub 4 tabletki powlekane. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva a.s., Einsteinova 24, 851 21 Bratislava, Republika Słowacka.

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Taxier, 50 mg: 16964

Taxier, 100 mg: 16965

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 czerwca 2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2016