

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FALSIGRA, 50 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 50 mg syldenafilu (*Sildenafilum*) w postaci syldenafilu cytrynianu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Okrągłe tabletki powlekane barwy niebieskiej, o średnicy 8 mm, obustronnie wypukłe, z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie mężczyzn z zaburzeniami erekcji, czyli niezdolnością uzyskania lub utrzymania wzwodu prącia wystarczającego do odbycia stosunku płciowego.

W celu skutecznego działania produktu leczniczego niezbędna jest stymulacja seksualna.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### *Dorośli*

Zalecana dawka początkowa to 50 mg syldenafilu, przyjmowane około 1 godziny przed planowaną aktywnością seksualną.

W zależności od skuteczności i tolerancji leku, dawkę można zwiększyć do 100 mg lub zmniejszyć do 25 mg (½ tabletki powlekanej 50 mg). Maksymalna zalecana dawka wynosi 100 mg.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Falsigra częściej niż raz na dobę.

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

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Zmiana dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Zalecenia dotyczące dawkowania opisane w punkcie „Dorośli” dotyczą także pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), ze względu na zmniejszony klirens syldenafilu należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg.

W zależności od skuteczności i tolerancji leku, dawka może być zwiększona do 50 mg lub 100 mg.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z niewydolnością wątroby (np. z marskością wątroby), ze względu na zmniejszony klirens syldenafilu należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji, dawkę można zwiększyć do 50 mg lub 100 mg.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie jest wskazane stosowanie produktu leczniczego u osób w wieku poniżej 18 lat.

#### *Pacjenci przyjmujący inne leki*

U pacjentów stosujących jednocześnie inhibitory izoenzymu 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, przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem stan pacjenta przyjmującego leki  $\alpha$ -adrenolityczne powinien być stabilny. Ponadto należy rozważyć rozpoczęcie terapii od 25 mg syldenafilu (patrz punkt 4.4 i 4.5).

#### Droga podania

Podanie doustne

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Ponieważ syldenafil wpływa na przemiany metaboliczne, w których biorą udział tlenek azotu i cykliczny guanozynomonofosforan (cGMP) (patrz punkt 5.1), nasila on hipotensyjne działanie azotanów. Przeciwwskazane jest zatem równoczesne stosowanie syldenafilu z lekami uwalniającymi tlenek azotu (np. azotanem amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci.

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

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION*), niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5 (patrz punkt 4.4).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania syldenafilu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, hipotonią (ciśnienie krwi < 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 ma genetycznie uwarunkowane

nieprawidłowości fosfodiesterazy siatkówki). Stosowanie syldenafile u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

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

Przed zastosowaniem leczenia farmakologicznego należy przeprowadzić badanie podmiotowe i przedmiotowe pacjenta w celu rozpoznania zaburzenia 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, wykazując właściwość rozszerzania naczyń powoduje niewielkie, przemijające obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1). Przed przepisaniem syldenafile lekarz powinien ocenić, czy pacjent może być podatny na działanie rozszerzające naczynia, szczególnie w czasie aktywności seksualnej. Zwiększoną wrażliwość na środki rozszerzające naczynia krwionośne wykazują pacjenci z lewokomorowym zaburzeniem odpływu krwi (np. zwężeniem ujścia aorty czy kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu) oraz z rzadkim zespołem atrofii wielonarządowej, charakteryzującym się silnym zaburzeniem kontroli ciśnienia tętniczego krwi przez autonomiczny układ nerwowy.

Falsigra nasila hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 4.3).

Zgłaszano związane czasowo ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających syldenafil, przypadki ciężkich zaburzeń czynności układu sercowo-naczyniowego, takich jak zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, nagła śmierć sercowa, niemiarowość komorowa, krwotok mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienny, nadciśnienie czy niedociśnienie. Większość z pacjentów, u których wystąpiły powyższe zaburzenia, należała do grupy z czynnikami ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Wiele z tych działań niepożądanych wystąpiło w czasie stosunku seksualnego lub wkrótce po jego zakończeniu.

W pojedynczych przypadkach byli to pacjenci, u których powyższe zaburzenia wystąpiły wkrótce po zastosowaniu syldenafile, zanim doszło do aktywności seksualnej. Nie jest możliwe jednoznaczne określenie zależności pomiędzy powyższymi zdarzeniami a czynnikami, które je mogły wywołać. Produkty lecznicze przeznaczone do leczenia zaburzeń erekcji, w tym syldenafil, należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi deformacjami prącia (takimi jak zagięcie, zwłóknienie ciała jamistych lub choroba Peyroniego) oraz ze schorzeniami predysponującymi do wystąpienia priapizmu (np. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi lub białaczka).

Dotychczas nie zbadano bezpieczeństwa oraz skuteczności jednoczesnego stosowania syldenafile oraz innych metod leczenia zaburzeń erekcji. Nie zaleca się stosowania takich połączeń.

W związku z przyjmowaniem syldenafile i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano zaburzenia widzenia i przypadki nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego. Pacjentowi należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia przerwał przyjmowanie produktu leczniczego Falsigra i niezwłocznie porozumiał się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

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

Należy zachować ostrożność przy podawaniu syldenafile pacjentom przyjmującym leki  $\alpha$ -adrenolityczne, ponieważ jednoczesne stosowanie obu leków może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych podatnych chorych (patrz punkt 4.5). Najczęściej występuje to w ciągu 4 godzin od podania syldenafile. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem stan pacjenta przyjmującego leki  $\alpha$ -adrenolityczne powinien być hemodynamicznie stabilny. Należy rozważyć rozpoczęcie terapii od 25 mg syldenafile (patrz punkt 4.2). Ponadto lekarz powinien poinformować pacjenta co należy uczynić w razie wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego.

Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich płytkach krwi wykazały, że syldenafil nasila

przeciwwagacyjne działanie nitroprusydku sodu.

Nie ma informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafilu u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub czynną chorobą wrzodową. U tych pacjentów syldenafil należy stosować jedynie po dokładnym rozważeniu możliwych korzyści i zagrożeń.

Produkt leczniczy Falsigra nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Otoczka tabletki zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy Falsigra nie powinien być podawany pacjentom z rzadką 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 leków na działanie syldenafilu:

###### a) badania *in vitro*

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

###### b) badania *in vivo*

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

Jednoczesne zastosowanie rytonawiru, inhibitora proteazy HIV będącego bardzo silnym inhibitorem P450, w stanie równowagi (500 mg 2 razy na dobę) z syldenafilem (w pojedynczej dawce 100 mg), powodowało zwiększenie  $C_{max}$  syldenafilu o 300% (4-krotny wzrost) i wzrost AUC syldenafilu w surowicy o 1000% (11-krotne zwiększenie). Po upływie 24 godzin stężenie syldenafilu w surowicy wynosiło wciąż ok. 200 ng/ml w porównaniu ze stężeniem ok. 5 ng/ml po podaniu samego syldenafilu. 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 syldenafilu i rytonawiru (patrz punkt 4.4). Maksymalna dawka syldenafilu nie powinna przekroczyć w tych warunkach 25 mg w ciągu 48 godzin.

Jednoczesne zastosowanie sakwinawiru (inhibitora proteazy HIV), będącego również inhibitorem CYP3A4 w stanie równowagi (1200 mg 3 razy na dobę) z syldenafilem (pojedyncza dawka 100 mg), powodowało zwiększenie  $C_{max}$  syldenafilu o 140% i wzrost AUC syldenafilu 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 silniejszy wpływ.

Podanie jednorazowej dawki 100 mg syldenafilu jednocześnie z erytromycyną, swoistym inhibitorem CYP3A4, w stanie równowagi (500 mg 2 razy na dobę przez 5 dni), powodowało zwiększenie AUC syldenafilu o 182%. W badaniach u zdrowych mężczyzn - ochotników, nie wykazano wpływu stosowania azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , stałą eliminacji i okres półtrwania syldenafilu oraz 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 syldenafilu w surowicy o 56%.

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

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

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

Nikorandyl – jest połączeniem aktywatora kanału potasowego i azotanu. Ze względu na zawartość azotanu może powodować poważne interakcje z syldenafilem.

#### Wpływ syldenafilu na inne leki:

##### a) badania *in vitro*

Syldenafil jest słabym inhibitorem następujących izoenzymów cytochromu P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 (IC<sub>50</sub> > 150 μM). Biorąc pod uwagę, że największe stężenia syldenafilu w surowicy (po zastosowaniu zalecanych dawek) wynoszą około 1 μM, jest mało prawdopodobne by produkt leczniczy Falsigra wpływał na klirens substratów tych izoenzymów.

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

##### b) badania *in vivo*

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

Jednoczesne podawanie syldenafilu pacjentom przyjmującym leki α-adrenolityczne może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych chorych. Najczęściej występuje to w ciągu 4 godzin od podania syldenafilu (patrz punkt 4.2 i 4.4). W trzech specyficznych badaniach dotyczących interakcji międzylekowych lek α-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), ustabilizowanych 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 wyniosło odpowiednio 6/6 mmHg, 11/4 mmHg i 4/5 mmHg. W trakcie jednoczesnego podawania syldenafilu i doksazosyny pacjentom uprzednio ustabilizowanym w wyniku leczenia doksazosyną w nielicznych przypadkach występowały objawy niedociśnienia ortostatycznego.

Obejmowały one zawroty głowy oraz zamroczenie, ale nie dochodziło do omdleń.

Nie wykazano istotnych interakcji podczas stosowania syldenafilu (50 mg) jednocześnie z metabolizowanymi przez CYP2C9 tolbutamidem (250 mg) i warfaryną (40 mg).

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

Syldenafil (50 mg) nie nasilał obniżającego ciśnienie krwi działania alkoholu u zdrowych ochotników, u których przeciętne największe stężenie alkoholu we krwi wyniosło 80 mg/dl.

Nie stwierdzono różnic w występowaniu objawów niepożądanych u pacjentów przyjmujących syldenafil (w porównaniu do stosujących placebo) jednocześnie z następującymi lekami hipotensyjnymi: lekami moczopędnymi, lekami beta-adrenolitycznymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami angiotensyny II, lekami przeciwnadciśnieniowymi (działającymi rozszerzająco na naczynia i ośrodkowo), lekami blokującymi neurony adrenergiczne, antagonistami kanału wapniowego. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podczas jednoczesnego stosowania syldenafilu (100 mg) i amlodypiny stwierdzono dodatkowe obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, mierzonego w pozycji leżącej, o 8 mmHg. Dodatkowe obniżenie ciśnienia rozkurczowego (w pozycji leżącej) wynosiło 7 mmHg. Wartości dodatkowego obniżenia ciśnienia krwi były podobne do obserwowanych po podaniu zdrowym ochotnikom samego syldenafilu (patrz punkt 5.1).

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Produkt leczniczy nie jest przeznaczony do stosowania przez kobiety.

W badaniach nad rozrodczością przeprowadzonych na szczurach i królikach, po zastosowaniu syldenafilu podanego doustnie nie stwierdzono działań niepożądanych w tym zakresie.

#### **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 z badań klinicznych nad syldenafilem o występowaniu zawrotów głowy i zaburzeniach widzenia, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na przyjęcie produktu leczniczego zanim przystąpią do prowadzenia pojazdu bądź obsługi maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Profil bezpieczeństwa syldenafilu oparto na danych dotyczących 8691 pacjentów, którzy otrzymywali go w 67 badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych przez pacjentów przyjmujących syldenafil w badaniach klinicznych należał ból głowy, uderzenia gorąca, niestrawność, zaburzenia widzenia, zatkały nos, zawroty głowy oraz zaburzenia widzenia barwnego.

Dane dotyczące działań niepożądanych gromadzone w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po dopuszczeniu leku do obrotu dotyczą okresu ponad 9 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.

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

Działania te pogrupowano ze względu na układy narządów, w obrębie których je stwierdzano, i częstość 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  $< 1/1000$ )).

Istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, które miały miejsce po dopuszczeniu leku do obrotu, wymieniono jako działania niepożądane o nieznanym częstości występowania.

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

#### Zaburzenia układu immunologicznego

rzadko: reakcje nadwrażliwości.

#### Zaburzenia układu nerwowego

bardzo często: bóle głowy;

często: zawroty głowy;

niezbyt często: senność, niedoczulica;

rzadko: udar naczyniowy mózgu, omdlenie;

częstość nieznana: przemijający napad niedokrwienny, drgawki, drgawki nawracające.

#### Zaburzenia oka

często: zaburzenia widzenia, zaburzenia widzenia barwnego;

niezbyt często: zaburzenia dotyczące spojówek, zaburzenia oka, zaburzenia łzawienia, inne zaburzenia oka;

częstość 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.

Nagła utrata słuchu, nagłe osłabienie słuchu lub jego całkowita utrata były zgłaszane w niewielkiej liczbie przypadków w badaniach klinicznych i porejestacyjnych, w których stosowano inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5), w tym sylденаfil.

#### Zaburzenia naczyniowe

często: uderzenia gorąca;

rzadko: nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie.

#### Zaburzenia serca

niezbyt często: kołatania serca, tachykardia;

rzadko: zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków;

częstość nieznana: arytmia komorowa, dławica piersiowa niestabilna, nagła śmierć sercowa.

#### Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

często: uczucie zatkanego nosa;

rzadko: krwawienie z nosa.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

często: niestrawność;

niezbyt często: wymioty, nudności, suchość w jamie ustnej.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

niezbyt często: wysypka skórna.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej  
niezbyt często: ból mięśniowy.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi  
częstość 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:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

## **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, u których stosowano jednorazowe dawki leku dochodzące do 800 mg, działania niepożądane były podobne do działań obserwowanych po podaniu mniejszych dawek, występowały jednak z większą częstością i były bardziej nasilone. Zastosowanie dawki 200 mg nie powodowało większej skuteczności, natomiast częstość występowania działań niepożądanych (ból głowy, uderzenia gorąca, zawroty głowy, dolegliwości dyspeptyczne, uczucie zatkanego nosa, zmiany widzenia) była zwiększona.

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji, kod ATC: G04B E03.

Syldenafil jest lekiem do stosowania doustnego, przeznaczonym do leczenia zaburzeń erekcji.

W naturalnych warunkach, tzn. w odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przywraca zaburzony mechanizm erekcji poprzez zwiększenie dopływu krwi do prącia.

Fizjologicznym mechanizmem odpowiedzialnym za erekcję prącia jest uwalnianie tlenu azotu



w ciałach jamistych w czasie pobudzenia seksualnego. Tlenek azotu aktywuje następnie enzym cyklazę guanylową, co zwiększa stężenie cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Powoduje to rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych i umożliwia napływ krwi do prącia.

Sildenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cGMP fosfodiesterazy typu 5. (PDE5), która jest odpowiedzialna za rozkład cGMP w ciałach jamistych. Sildenafil wywołuje erekcję poprzez swoje działanie obwodowe. Sildenafil nie wykazuje bezpośredniego działania zwiotczającego na izolowane ludzkie ciała jamiste, natomiast znacznie nasila rozkurczający wpływ tlenu azotu na tę tkankę. W czasie pobudzenia seksualnego, gdy dochodzi do aktywacji przemian metabolicznych w których biorą udział tlenek azotu i cGMP, zahamowanie aktywności PDE5 przez sildenafil powoduje wzrost stężenia cGMP w ciałach jamistych. Pobudzenie seksualne jest zatem niezbędne, by sildenafil mógł wywierać zamierzone działanie farmakologiczne.

Badania *in vitro* wykazały, że sildenafil działa selektywnie na izoenzym PDE5, biorący 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. 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. W szczególności sildenafil działa ponad 4000 razy bardziej selektywnie na PDE5 niż na PDE3, izoenzym fosfodiesterazy swoistej względem cAMP, wpływającej na kurczliwość mięśnia sercowego.

Aby ocenić przedział czasowy, w jakim sildenafil wywołuje erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przeprowadzono dwa badania kliniczne. W badaniu metodą pletyzmografii penisa (RigiScan) u pacjentów otrzymujących sildenafil (będących na czczo) stwierdzono, że średni czas osiągnięcia erekcji o sżywności 60% (wystarczającej do odbycia stosunku płciowego) wynosił 25 minut (zakres od 12 do 37 minut). W innym badaniu przeprowadzonym metodą RigiScan wykazano, że sildenafil po 4-5 godzinach po podaniu nadal mógł wywoływać erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne.

Sildenafil powoduje niewielkie i przejściowe obniżenie ciśnienia krwi, w większości przypadków bez istotnego znaczenia klinicznego. Średnie maksymalne obniżenie skurczowego ciśnienia krwi (mierzonego w pozycji leżącej) po doustnej dawce 100 mg wynosiło 8,4 mmHg. Odpowiadająca temu zmiana ciśnienia rozkurczowego (w pozycji leżącej) wynosiła 5,5 mmHg.

Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi wiąże się z działaniem sildenafilu rozszerzającym naczynia krwionośne, prawdopodobnie wynikającym ze wzrostu stężenia cGMP w mięśniówce naczyń krwionośnych. Jednorazowe dawki sildenafilu do 100 mg nie powodowały u zdrowych ochotników klinicznie istotnych zmian w zapisie EKG.

W badaniu wpływu na hemodynamikę pojedynczej doustnej dawki sildenafilu 100 mg podanej 14 pacjentom z ciężką chorobą niedokrwienną serca (CAD) (>70% zwężenia co najmniej jednej tętnicy wieńcowej) średnie ciśnienia skurczowe i rozkurczowe w spoczynku obniżały się odpowiednio o 7% i 6% w porównaniu do wartości wyjściowych. Średnie ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej obniżyło się o 9%. Sildenafil nie wpływał na pojemność minutową serca, nie pogarszał przepływu krwi przez zwężone tętnice wieńcowe.

W podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu wysiłkowym, obejmującym 144 pacjentów z zaburzeniami erekcji i stabilną chorobą niedokrwienną serca, którzy stale przyjmowali leki przeciwdławicowe (za wyjątkiem azotanów), nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w zakresie czasu wystąpienia objawów dławicy piersiowej pomiędzy pacjentami przyjmującymi sildenafil i placebo.

U niektórych osób godzinę po zastosowaniu dawki 100 mg leku, za pomocą testu rozróżniania barw Farnsworth-Munsell'a 100, stwierdzono niewielkie, przejściowe utrudnienie rozróżniania kolorów (niebieskiego/zielonego). Działania tego nie obserwowano już po upływie 2 godzin od przyjęcia leku.

Postuluje się, że mechanizmem odpowiedzialnym za zaburzenia rozróżniania kolorów jest zahamowanie aktywności izoenzymu PDE6, biorącego udział w kaskadzie przewodzenia bodźca świetlnego w siatkówce. Syldenafil nie wpływa na ostrość ani kontrastowość widzenia.

W niewielkim badaniu klinicznym (9 pacjentów) kontrolowanym placebo u pacjentów z udokumentowanymi wczesnymi, związanymi z wiekiem zmianami zwyrodnieniowymi plamki, syldenafil w pojedynczej dawce 100 mg nie wpływał istotnie na przeprowadzone testy okulistyczne (ostrość widzenia, siatka Amslera, test rozróżniania kolorów symulujący światła uliczne, perymetr Humphreya oraz wrażliwość na światło).

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

#### Dalsze informacje z badań klinicznych

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

W badaniach, w których zastosowano stałą dawkę leku, poprawę erekcji stwierdzono u 62% pacjentów (dla dawki 25 mg), 74% (dla dawki 50 mg) oraz 82% (dla dawki 100 mg) w porównaniu do 25% pacjentów, u których zastosowano placebo. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że częstość przerwania terapii syldenafilem była mała i podobna do obserwowanej w grupie placebo.

Biorąc pod uwagę wyniki wszystkich badań klinicznych, odsetek pacjentów zgłaszających poprawę po zastosowaniu syldenafilu był następujący w poszczególnych grupach: pacjenci z zaburzeniami erekcji o podłożu psychogennym 84%, pacjenci z zaburzeniami erekcji o przyczynie mieszanej 77%, pacjenci z zaburzeniami erekcji o podłożu organicznym 68%, osoby w wieku podeszłym 67%, pacjenci z cukrzycą 59%, pacjenci z chorobą niedokrwienną serca 69%, pacjenci z nadciśnieniem tętniczym 68%, pacjenci po przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (TURP) 61%, pacjenci po radykalnej prostatektomii 43%, pacjenci po urazie rdzenia kręgowego 83%, pacjenci z depresją 75%. W badaniach długookresowych, bezpieczeństwo i skuteczność syldenafilu utrzymywały się na niezmiennym poziomie.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Syldenafil jest wchłaniany szybko. Po podaniu doustnym na czczo, maksymalne stężenia w surowicy występują po 30-120 min (średnio 60 min). Średnia całkowita biodostępność po zastosowaniu doustnym wynosi 41% (zakres wartości 25-63%). W zakresie zalecanych dawek (25-100 mg) po podaniu doustnym, wartości AUC i  $C_{max}$  syldenafilu zwiększają się proporcjonalnie do dawki.

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

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji syldenafilu w stanie stacjonarnym ( $V_d$ ) wynosi 105 l, co wskazuje na przenikanie do tkanek. Po zastosowaniu pojedynczej dawki 100 mg, średnie maksymalne stężenie syldenafilu w osoczu wynosiło około 440 ng/ml ( $C_v$  40%). Ponieważ syldenafil i jego główny krążący N-demetylo-metabolit wiążą się z białkami osocza w około 96%; powoduje to, że średnie maksymalne stężenie wolnej postaci syldenafilu wynosi 18 ng/ml (38 nM). Stopień wiązania z białkami nie zależy od całkowitego stężenia.

W ejakulacie zdrowych ochotników, którym podano jednorazowo 100 mg syldenafilu, po 90 minutach znajdowało się mniej niż 0,0002% podanej dawki (średnio 188 ng).

### Metabolizm

Syldenafil jest metabolizowany przede wszystkim przez układ enzymów mikrosomalnych wątroby cytochromu P450, w tym przez jego izoenzym CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C9. Główny metabolit powstaje w wyniku N-demetylacji. Wykazuje on podobną selektywność w stosunku do fosfodiesteraz. Siłę działania metabolitu na PDE5 określono *in vitro* na 50% siły syldenafilu, natomiast stężenie w osoczu odpowiada 40% stężenia syldenafilu. N-demetylo-metabolit podlega dalszym przemianom; jego okres półtrwania wynosi około 4 godzin.

### Eliminacja

Całkowity klirens syldenafilu wynosi 41 l/godz., zaś okres półtrwania 3-5 godz. Syldenafil zarówno po podaniu doustnym jak i dożylnym wydalany jest w postaci metabolitów głównie z kałem (około 80% dawki doustnej) oraz w mniejszym stopniu z moczem (około 13% dawki doustnej).

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

U zdrowych ochotników w wieku  $\geq 65$  lat stwierdzono zmniejszony klirens syldenafilu, co powodowało, że stężenie leku i jego aktywnego N-demetylo-metabolitu w osoczu było w przybliżeniu o 90% większe od obserwowanego u młodszych ochotników (w wieku 18-45 lat). Ze względu 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 niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min) farmakokinetyka syldenafilu po zastosowaniu jednorazowej dawki doustnej 50 mg nie zmieniła się. W porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku, bez współistniejących zaburzeń czynności nerek, średnie wartości AUC i  $C_{max}$  N-demetylo-metabolitu zwiększały się odpowiednio o 126% i 73%. Pomimo tego, ze względu na dużą zmienność osobniczą, różnice te nie okazały się statystycznie istotne. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 30$  ml/min) klirens syldenafilu zmniejszył się, co powodowało wzrost AUC i  $C_{max}$  syldenafilu odpowiednio o 100% i 88% w porównaniu do osób w tym samym wieku i bez niewydolności nerek. Znamienne zwiększały się ponadto wartości AUC (o 79%) i  $C_{max}$  (o 200%) N-demetylo-metabolitu.

#### *Niewydolność wątroby*

U ochotników z łagodną i umiarkowaną marskością wątroby (A i B wg skali Child-Pugha), klirens syldenafilu ulegał zmniejszeniu, co powodowało wzrost AUC (o 84%) i  $C_{max}$  (o 47%) w porównaniu do tych wartości u osób w tym samym wieku bez zaburzeń czynności wątroby. Nie badano farmakokinetyki syldenafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Powidon

Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogl 6000

Indygotyna (E 132)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/ PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku

1 szt. (1 blister po 1 szt.)

3 szt. (1 blister po 3 szt.)

4 szt. (1 blister po 4 szt.)

4 szt. (4 blistry po 1 szt.)

7 szt. (1 blister po 7 szt.)

8 szt. (1 blister po 8 szt.)

8 szt. (2 blistry po 4 szt.)

8 szt. (8 blistrów po 1 szt.)

oraz ulotka informacyjna dla pacjenta.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

POLFARMEX S.A.  
ul. Józefów 9  
99-300 Kutno  
Tel.: 24 357 44 44  
Fax: 24 357 45 45  
E-mail: polfarmex@polfarmex.pl

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 17096

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2010-08-10

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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