

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Maxigra Max, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 50 mg syldenafile w postaci syldenafile cytrynianu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki są okrągłe, obustronnie wypukłe, barwy niebieskiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

W celu skutecznego działania produktu leczniczego Maxigra Max niezbędna jest stymulacja seksualna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dorosłych

Jeśli pacjent stosował wcześniej produkty lecznicze zawierające syldenafil w dawce 50 mg lub większej, zalecana dawka to 50 mg syldenafile, przyjmowana w zależności od potrzeb około godzinę przed planowaną aktywnością seksualną. W przeciwnym razie produkt leczniczy Maxigra Max w dawce 50 mg należy stosować tylko w przypadku, jeśli pacjent po zastosowaniu syldenafile w dawce 25 mg nie odczuł zadowalającego efektu terapeutycznego (czyli nie uzyskał wzwodu wystarczającego do odbycia stosunku). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Maxigra Max częściej niż raz na dobę. Jeżeli produkt leczniczy Maxigra Max jest przyjmowany podczas posiłku, początek działania produktu leczniczego może być opóźniony w porównaniu do przyjęcia produktu leczniczego na czczo (patrz punkt 5.2).

Są pacjenci, dla których dawka 25 mg wystarcza do osiągnięcia zadowalającego efektu terapeutycznego. U tych pacjentów należy utrzymać dawkę 25 mg przyjmowaną w zależności od potrzeb około godzinę przed planowaną aktywnością seksualną.

W przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego decyduje lekarz, może on zalecić dawkę maksymalnie do 100 mg syldenafile, przyjmowaną w zależności od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego około godzinę przed planowaną aktywnością seksualną.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Zalecenia dotyczące dawkowania opisane w punkcie „Stosowanie u dorosłych” 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 najmniejszej dostępnej na rynku dawki 25 mg. W przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego decyduje lekarz, w zależności od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego, dawka może być stopniowo zwiększona przez lekarza do 50 mg, maksymalnie do 100 mg (w razie konieczności).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby (np. z marskością wątroby), ze względu na zmniejszony klirens syldenafilu należy rozważyć zastosowanie najmniejszej dostępnej na rynku dawki 25 mg.

W przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego decyduje lekarz, w zależności od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego, dawka może być stopniowo zwiększona przez lekarza do 50 mg, maksymalnie do 100 mg (w razie konieczności).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Maxigra Max nie jest wskazany dla pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze

W przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego decyduje lekarz, u pacjentów stosujących jednocześnie inhibitory izoenzymu CYP3A4, należy rozważyć podanie najmniejszej dostępnej na rynku 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, u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze alfa-adrenolityczne stan takich pacjentów powinien być ustabilizowany przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. W przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego decyduje lekarz, dodatkowo należy rozważyć rozpoczęcie terapii od najmniejszej dostępnej na rynku dawki 25 mg syldenafilu (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 wpływ syldenafilu 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 produktami leczniczymi uwalniającymi tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci.

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).

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

chorobami układu sercowo-naczyniowego, takimi jak niestabilna dławica piersiowa lub ciężka niewydolność serca).

Produkt leczniczy Maxigra Max jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku niezwiązanej z zapaleniem tętnic 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 badano bezpieczeństwa stosowania syldenafile w następujących grupach pacjentów: pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, niedociśnieniem (ciśnienie krwi <90/50 mmHg), po niedawno przeżytym udarze lub zawale serca oraz ze stwierdzonymi dziedzicznymi zmianami degeneracyjnymi siatkówki, takimi jak barwnikowe zwyrodnienie siatkówki (*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, pacjent powinien skorzystać z kwestionariusza dołączonego do opakowania w celu oceny, czy stosowanie przez niego produktu leczniczego jest właściwe. Kwestionariusz znajduje się w „Informatorze dla pacjenta”.

W przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego decyduje lekarz, należy przeprowadzić badanie podmiotowe i przedmiotowe pacjenta w celu rozpoznania zaburzenia erekcji i określenia jego przyczyn.

Sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka

Ponieważ z aktywnością seksualną wiąże się ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności układu krążenia, w przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego decyduje lekarz, przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji zalecana jest ocena stanu układu sercowo-naczyniowego pacjenta. Syldenafil, wykazując właściwość rozszerzania naczyń powoduje niewielkie, przemijające zmniejszenie 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 utrudnieniem odpływu krwi z lewej komory serca (np. zwężeniem ujścia aorty czy kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu) oraz z rzadkim zespołem atrofii wielonarządowej, charakteryzującym się silnym zaburzeniem kontroli ciśnienia tętniczego krwi przez autonomiczny układ nerwowy.

Maxigra Max nasila hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu syldenafile do obrotu zgłaszano przypadki, związanych z czasem stosowania syldenafile ciężkich zaburzeń czynności układu sercowo-naczyniowego, takich jak zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, nagła śmierć sercowa, niemiaryowość komorowa, krwotok mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienny, nadciśnienie czy niedociśnienie. Większość z tych 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.

Priapizm

Produkty lecznicze przeznaczone do leczenia zaburzeń erekcji, w tym syldenafil, należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi deformacjami prącia (takimi jak zagięcie, zwłóknienie ciał jamistych lub choroba Peyroniego) oraz z chorobami predysponującymi do wystąpienia priapizmu (takimi jak niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi lub białaczka).

Po dopuszczeniu syldenafile do obrotu zgłaszano przypadki przedłużonych erekcji i priapizmu. W przypadku erekcji utrzymującej się ponad 4 godziny, pacjent powinien niezwłocznie zwrócić się po pomoc medyczną. W przypadku niepodjęcia natychmiastowego leczenia priapizmu, może dojść do uszkodzenia tkanek prącia i trwałej utraty potencji.

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

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

Zaburzenia widzenia

W związku z przyjmowaniem syldenafile i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano spontaniczne przypadki zaburzeń widzenia (patrz punkt 4.8). Przypadki niezwiązanej z zapaleniem tętnic przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego, rzadko występującej choroby, były zgłaszane spontanicznie i w badaniach obserwacyjnych w związku z przyjmowaniem syldenafile i innych inhibitorów PDE5 (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia jakichkolwiek nagłych zaburzeń widzenia pacjent powinien przerwać przyjmowanie produktu leczniczego Maxigra Max i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie z rytonawirem

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

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi alfa-adrenolitycznymi

Należy zachować ostrożność przy przyjmowaniu syldenafile przez pacjentów przyjmujących produkty lecznicze alfa-adrenolityczne, ponieważ jednoczesne ich stosowanie może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych chorych (patrz punkt 4.5). Najczęściej występuje to w ciągu 4 godzin od przyjęcia syldenafile. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, stan pacjenta przyjmującego produkty lecznicze alfa-adrenolityczne powinien być hemodynamicznie stabilny przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem, należy rozważyć rozpoczęcie terapii od najmniejszej dostępnej na rynku dawki 25 mg syldenafile (patrz punkt 4.2). W przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego decyduje lekarz, powinien on poinformować pacjenta co należy uczynić w razie wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego.

Wpływ na krwawienie

Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich płytkach krwi wykazały, że syldenafil nasila przeciwaagregacyjne działanie nitroprusydku sodu. Nie ma informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafile u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub czynną chorobą wrzodową. Dlatego u tych pacjentów syldenafil należy stosować jedynie po dokładnym rozważeniu możliwych korzyści i zagrożeń.

Kobiety

Produkt leczniczy Maxigra Max nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Sód

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie syldenafile

Badania in vitro

Syldenafil metabolizowany jest przez układ enzymatyczny cytochromu P450, głównie jego izoenzym 3A4 i w mniejszym stopniu 2C9. Dlatego inhibitory tych izoenzymów mogą zmniejszać klirens syldenafile, zaś induktory tych izoenzymów mogą zwiększać klirens syldenafile.

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, w przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego decyduje lekarz, należy rozważyć zastosowanie najmniejszej dostępnej na rynku 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 około 200 ng/ml w porównaniu ze stężeniem około 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 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 itraconazol, 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 z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej 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 głównego krążącego metabolitu. 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 produktów leczniczych zobojętniających kwas solny (wodorotlenek magnezu, wodorotlenek glinu) nie wpływały na dostępność biologiczną syldenafilu.

Chociaż nie przeprowadzono badań swoistych interakcji syldenafilu ze wszystkimi innymi produktami leczniczymi to analiza populacyjna danych farmakokinetycznych nie wykazała wpływu na farmakokinetykę syldenafilu podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych 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 pokrewnych produktów leczniczych, diuretyków pętlowych i oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów wapnia, produktów leczniczych o działaniu beta-adrenolitycznym czy 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 syldenafilu o 62,6% i C_{max} syldenafilu o 55,4%. Równoczesne podawanie silnych induktorów CYP3A4, takich jak ryfampicyna, spowoduje znaczne zmniejszenie stężenia syldenafilu w osoczu.

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

Wpływ syldenafilu na inne produkty lecznicze

Badania in vitro

Syldenafil jest słabym inhibitorem następujących izoenzymów cytochromu P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Biorąc pod uwagę, że największe stężenia syldenafilu w surowicy (po zastosowaniu zalecanych dawek) wynoszą około $1 \mu M$, jest mało prawdopodobne by syldenafil wpływał na klirens substratów tych izoenzymów.

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

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. Dlatego jednoczesne stosowanie syldenafilu i produktów leczniczych uwalniających tlenek azotu lub azotanów w jakiegokolwiek postaci jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Riocyguat: Badania przedkliniczne wykazały nasilone działanie obniżające ciśnienie krwi w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów PDE5 i riocyguatu. W badaniach klinicznych wykazano 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 produkty lecznicze alfa-adrenolityczne może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych chorych. Najczęściej występuje to w ciągu 4 godzin od podania syldenafilu (patrz punkty 4.2 i 4.4). W trzech specyficznych badaniach dotyczących interakcji międzylekowych produkt leczniczy 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), ustabilizowanych 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 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) lub warfaryną (40 mg).

Syldenafil (50 mg) nie wydłużał 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 wynosiło 80 mg/dl.

Nie stwierdzono różnic w występowaniu objawów niepożądanych u pacjentów przyjmujących syldenafil (w porównaniu do stosujących placebo) jednocześnie z następującymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi, moczopędnymi produktami leczniczymi, produktami leczniczymi o działaniu beta-adrenolitycznym, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami angiotensyny II, przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi (działającymi rozszerzająco na naczynia i ośrodkowo), produktami leczniczymi blokującymi neurony adrenergiczne,

antagonistami wapnia i produktami leczniczymi blokującymi receptory alfa-adrenergiczne. W specyficznym badaniu interakcji u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podczas jednoczesnego stosowania syldenafilem (100 mg) i amlodypiny stwierdzono dodatkowe zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, mierzonego w pozycji leżącej, o 8 mmHg. Dodatkowe zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego (w pozycji leżącej) wynosiło 7 mmHg. Wartości dodatkowego zmniejszenia ciśnienia krwi były podobne do obserwowanych po podaniu zdrowym ochotnikom samego syldenafilem (patrz punkt 5.1).

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

U zdrowych ochotników płci męskiej syldenafilm 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).

Przyjęcie pojedynczej dawki syldenafilem w stanie stabilnego wysycenia sakubitrylem z walsartanem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym było związane z istotnie większym obniżeniem ciśnienia krwi niż w przypadku podawania sakubitrylu z walsartanem w monoterapii. W związku z tym należy zachować ostrożność, rozpoczynając leczenie syldenafilem u pacjentów leczonych sakubitrylem z walsartanem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Syldenafilm nie jest przeznaczony do stosowania przez kobiety.

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

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

Po podaniu jednorazowej dawki doustnej 100 mg syldenafilem 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

Syldenafilm może wywierać niewielki wpływ 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 Maxigra Max zanim przystąpią do prowadzenia pojazdu bądź obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa syldenafilem oparto na danych dotyczących 9570 pacjentów w 74 badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanych placebo. Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych przez pacjentów przyjmujących syldenafilm w badaniach klinicznych należały: ból głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, niestrawność, zatkały nos, zawroty głowy, nudności, uderzenia gorąca, zaburzenia widzenia, widzenie na niebiesko oraz niewyraźne widzenie.

Dane dotyczące działań niepożądanych gromadzone w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po dopuszczeniu syldenafilem 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 tychże 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 w badaniach klinicznych. Działania te pogrupowano ze względu na klasyfikację układów i narządów, w obrębie, których je stwierdzano, i częstości ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

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

Tabela 1. Istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane zgłaszane z częstością większą niż u pacjentów przyjmujących placebo w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, oraz istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, zgłaszane po dopuszczeniu syldenafile do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Nieżyt nosa	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Senność, niedoczulica	Udar naczyniowy mózgu, przemijający napad niedokrwieny, drgawki* , drgawki nawracające* , omdlenie

Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia barwnego**, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie	Zaburzenia łzawienia***, ból oczu, światłowstręt, fotopsja, przekrwienie oka, jaskrawe widzenie, zapalenie spojówek	Przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego niezwiązana z zapaleniem tętnic (NAION)*, zamknięcie naczyń siatkówki*, krwotok siatkówkowy, retinopatia miażdżycowa, zaburzenia siatkówki, jaskra, ubytki pola widzenia, widzenie podwójne, zmniejszona ostrość widzenia, krótkowzroczność, nieomoga widzenia, zmętnienie ciała szklistego, zaburzenie tęczówki, rozszerzenie źrenicy, widzenie obwódek wokół źródeł światła (ang. <i>halo vision</i>), obrzęk oka, obrzmienie oka, zaburzenia oka, przekrwienie spojówek, podrażnienie oka, nieprawidłowe odczucia we wnętrzu oka, obrzęk powieki, odbarwienie twardówki
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, szum w uszach	Utrata słuchu
Zaburzenia serca			Tachykardia, kołatania serca	Nagła śmierć sercowa*, zawał mięśnia sercowego, arytmia komorowa*, migotanie przedsionków, niestabilna dławica piersiowa
Zaburzenia naczyniowe		Nagłe zaczerwienienia, uderzenia gorąca	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Uczucie zatkanego nosa	Krwawienie z nosa, zatkanie zatok	Uczucie ucisku w gardle, obrzęk nosa, suchość nosa

Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, niestrawność	Choroba refluksowa przełyku, wymioty, ból w górnej części jamy brzusznej, suchość w ustach	Niedoczulica jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka	Zespół Stevensa-Johnsona (ang. <i>Stevens Johnson Syndrome, SJS</i>)*, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. <i>Toxic Epidermal Necrolysis, TEN</i>)*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból mięśni, ból w kończynie	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwiomocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Krwawienie z prącia, priapizm*, krwawa sperma, nasiloną erekcją
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, uczucie gorąca	Drażliwość
Badania diagnostyczne			Przyspieszona akcja serca	

* Zgłaszane tylko po dopuszczeniu syldenafilu 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 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, u których stosowano jednorazowe dawki syldenafilu dochodzące do 800 mg, działania niepożądane były podobne do działań obserwowanych po podaniu mniejszych dawek, występowały one 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 produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki urologiczne, Leki stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji, kod ATC: G04BE03

Mechanizm działania

Syldenafil jest produktem leczniczym do stosowania doustnego, przeznaczonym do leczenia zaburzeń erekcji. W naturalnych warunkach, tzn. w odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przywraca on 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. Tlenek azotu następnie aktywuje enzym cyklazę guanylową, co zwiększa stężenie cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Powoduje to rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych i umożliwia 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 swoje działanie obwodowe. Syldenafil 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 syldenafil powoduje wzrost poziomu cGMP w ciałach jamistych. Pobudzenie seksualne jest, zatem niezbędne, aby syldenafil mógł wywierać zamierzone korzystne działanie farmakologiczne.

Działanie farmakodynamiczne

Badania *in vitro* wykazały, że syldenafil działa selektywnie na izoenzym PDE5, biorący udział w mechanizmie erekcji. Wpływa na PDE5 silniej niż na inne znane fosfodiesterazy. Działa na ten izoenzym 10-krotnie bardziej selektywnie niż na PDE6, izoenzym biorący udział w przekazywaniu bodźców świetlnych przez siatkówkę oka. Stosowany w maksymalnych zalecanych dawkach, syldenafil 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 syldenafil działa ponad 4000 razy bardziej selektywnie na PDE5 niż na PDE3, izoenzym fosfodiesterazy swoistej względem cAMP, wpływającej na kurczliwość mięśnia sercowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Aby ocenić przedział czasowy, w jakim syldenafil wywołuje erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przeprowadzono dwa badania kliniczne. W badaniu metodą pletyzmografii penisa (RigiScan) u pacjentów otrzymujących syldenafil (będących na czczo) stwierdzono, że 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 po 4-5 godzinach po podaniu nadal mógł wywoływać erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne.

Syldenafil powoduje niewielkie i przejściowe zmniejszenie ciśnienia krwi, w większości przypadków bez istotnego znaczenia klinicznego. Średnie maksymalne zmniejszenie 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. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi wiąże się z rozszerzającym naczyń krwionośnych działaniem syldenafilu, prawdopodobnie wynikającym ze wzrostu stężenia cGMP w mięśniówce naczyń krwionośnych. Jednorazowe doustne dawki syldenafilu do 100 mg nie powodowały u zdrowych ochotników klinicznie istotnych zmian w zapisie EKG.

W badaniu wpływu na hemodynamikę pojedynczej doustnej dawki syldenafilu 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 zmniejszały się odpowiednio o 7% i 6% w porównaniu do wartości wyjściowych. Średnie ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej zmniejszyło się o 9%. Syldenafil nie wpływał na pojemność minutową serca, 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 produkty lecznicze przeciwdławicowe (za wyjątkiem azotanów). Wyniki badania nie wykazały istotnych klinicznie różnic w zakresie czasu wystąpienia objawów dławicy piersiowej pomiędzy pacjentami przyjmującymi syldenafil i placebo.

U niektórych pacjentów godzinę po zastosowaniu dawki 100 mg, produktu leczniczego 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 produktu leczniczego. 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 płamki, 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 doustnej dawki 100 mg syldenafilu u zdrowych ochotników nie stwierdzono zmian w ruchliwości i morfologii plemników (patrz punkt 4.6).

Dalsze informacje z badań klinicznych

W badaniach klinicznych syldenafil zastosowano u ponad 8000 pacjentów w wieku od 19 do 87 lat. Wzięły w nich udział następujące grupy pacjentów: pacjenci w podeszłym wieku (19,9%), 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 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 syldenafilu, 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 syldenofilem była mała i podobna do obserwowanej w grupie placebo.

Biorąc pod uwagę wyniki wszystkich badań klinicznych, odsetek pacjentów zgłaszających poprawę po zastosowaniu sydenafilu 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%), pacjenci w wieku podeszłym (67%), pacjenci z cukrzycą (59%), pacjenci z chorobą niedokrwienną serca (69%), pacjenci z nadciśnieniem tętniczym (68%), osoby 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 sydenafilu utrzymywały się na niezmiennym poziomie.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań sydenafilu 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

Sydenafil jest wchłaniany szybko. Po podaniu doustnym na czczo, maksymalne stężenia w osoczu 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} sydenafilu zwiększają się proporcjonalnie do dawki.

Stosowanie sydenafilu podczas posiłku zmniejsza szybkość jego absorpcji; średnie opóźnienie T_{max} sydenafilu wynosi 60 minut, a średnie zmniejszenie C_{max} - 29%.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji sydenafilu w stanie stacjonarnym (V_d) wynosi 105 l, co wskazuje na przenikanie produktu leczniczego do tkanek. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 100 mg, średnie maksymalne stężenie sydenafilu w osoczu wynosiło około 440 ng/ml (CV 40%). Ponieważ sydenafil i jego główny krążący N-demetylo metabolit wiążą się z białkami osocza w 96%, powoduje to, że średnie maksymalne stężenie wolnej postaci sydenafilu w osoczu wynosi 18 ng/ml (38 nM). Stopień wiązania z białkami nie zależy od całkowitych stężeń produktu leczniczego.

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

Metabolizm

Sydenafil jest metabolizowany przez układ enzymów mikrosomalnych wątroby, głównie przez CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C9. Główny metabolit sydenafilu powstaje w wyniku jego N-demetylacji. Wykazuje on podobną do sydenafilu selektywność w stosunku do fosfodiesteraz. Działanie metabolitu na PDE5 określono *in vitro* na około 50% siły działania macierzystego produktu leczniczego, natomiast jego stężenie w osoczu odpowiada około 40% stężenia sydenafilu.

N-demetylo metabolit sydenafilu podlega dalszym przemianom; jego okres półtrwania wynosi około 4 godziny.

Eliminacja

Całkowity klirens sydenafilu wynosi 41 l/godz., co daje okres półtrwania w fazie eliminacji od 3 do 5 godzin. Sydenafil 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

Pacjenci w podeszłym wieku

U zdrowych ochotników (w wieku ≥ 65 lat) stwierdzono zmniejszony klirens sydenafilu, co powodowało, że stężenie sydenafilu i jego aktywnego N-demetylo metabolitu w osoczu było

w przybliżeniu o 90% większe od obserwowanego u ochotników w młodszym wieku (18-45 lat). Z uwagi na zmieniający się z wiekiem stopień wiązania z białkami, stężenie wolnego syldenafile w osoczu zwiększyło się w przybliżeniu o 40%.

Zaburzenia czynności nerek

U ochotników z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min) farmakokinetyka syldenafile 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 do 126% i 73%. Pomimo tego, z uwagi na dużą zmienność osobniczą, różnice te nie okazały się statystycznie istotne. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) klirens syldenafile zmniejszał się, co powodowało wzrost AUC i C_{max} syldenafile odpowiednio o 100% i 88% w porównaniu do osób w tym samym wieku i bez niewydolności nerek. Znamienne zwiększały się ponadto wartości AUC (o 200%) i C_{max} (o 79%) N-demetylo metabolitu.

Zaburzenia czynności wątroby

U ochotników z łagodną i umiarkowaną marskością wątroby (A i B wg. Child-Pugh'a), klirens syldenafile 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 syldenafile 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 szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Mannitol
Krospowidon
Powidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian
Sodu laurylosiarczan

Otoczka:

Hypromeloz
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek
Talk
Lak indygotyny (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt pakowany jest w blistry z folii Aluminium/PVC/PVDC. Blister wraz z ulotką umieszczony jest w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 1, 2 lub 4 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10309

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.03.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.08.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO