

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sildenafil, 50 mg, tabletki powlekane
Sildenafil, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg syldenafile (w postaci cytrynianu).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 3,72 mg laktozy
jednowodnej.

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg syldenafile (w postaci cytrynianu).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 7,44 mg laktozy
jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Sildenafil, 50 mg:

Niebieskie okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczeniem „125” po jednej stronie i „J” po drugiej stronie z linią podziału. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Sildenafil, 100 mg:

Niebieskie okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczeniem „126” po jednej stronie i „J” po drugiej stronie z linią podziału. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaburzeń wzrodu u mężczyzn, czyli niezdolności uzyskania lub utrzymania wzrodu prącia wystarczającej do odbycia stosunku seksualnego.

Dla skutecznego działania produktu leczniczego Sildenafil konieczna jest stymulacja seksualna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u pacjentów dorosłych:

Zalecana dawka to 50 mg syldenafile i należy ją przyjąć w zależności od potrzeb na około godzinę przed planowaną aktywnością seksualną.

W zależności od skuteczności i tolerancji produktu, dawka może być zwiększona do 100 mg lub zmniejszona do 25 mg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 100 mg. Maksymalna zalecana częstość dawkowania to raz na dobę. Jeżeli produkt leczniczy Sildenafil jest przyjmowany podczas posiłku,

początek działania może być opóźniony w porównaniu do przyjęcia na pusty żołądek (patrz punkt 5.2).

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku:

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zalecenia dotyczące dawkowania opisane w punkcie „Stosowanie u pacjentów dorosłych” odnoszą się do pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 3080 ml/min).

Ponieważ klirens syldenafilu jest zmniejszony u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu, dawka może być stopniowo zwiększona do 50 mg, maksymalnie do 100 mg (w razie konieczności).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ponieważ klirens syldenafilu jest zmniejszony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (np. marskość wątroby), należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu, dawka może być stopniowo zwiększona do 50 mg, maksymalnie do 100 mg (w razie konieczności).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Sildenafil nie jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze

Z wyjątkiem rytonawiru, którego jednoczesne stosowanie z syldenafilem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4), należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej 25 mg u pacjentów stosujących jednocześnie inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego u pacjentów przyjmujących leki α -adrenolityczne, stan takich pacjentów powinien być ustabilizowany przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Ponadto, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia syldenafilem od dawki 25 mg (patrz punkty 4.4 oraz 4.5).

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

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

W związku ze znanym wpływem syldenafilu na przemiany metaboliczne tlenu azotu i cyklicznego monofosofranu guanozyny (cGMP) (patrz punkt 5.1), który nasila działanie hipotensyjne azotanów, jednoczesne podawanie syldenafilu z donorami tlenu azotu (np. azotydem amylu) lub azotanami w jakichkolwiek postaciach jest przeciwwskazane.

Nie należy stosować produktów przeznaczonych do leczenia zaburzeń wzrodu u pacjentów, u których aktywność seksualna nie jest zalecana (np. u pacjentów z ciężkimi chorobami układu sercowonaczyniowego, takimi jak: niestabilna dławica piersiowa lub ciężka niewydolność serca).

Produkt leczniczy Sildenafil jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy utracili zdolność widzenia jednym okiem z powodu nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego

(NAION, ang. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy), niezależnie od tego, czy miało to związek czy też nie, z wcześniejszą ekspozycją na inhibitory PDE5 (patrz punkt 4.4).

Nie badano bezpieczeństwa syldenafilu w następujących podgrupach pacjentów i dlatego jego stosowanie u tych pacjentów jest przeciwwskazane: pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, niedociśnieniem tętniczym krwi (ciśnienie tętnicze krwi <90/50 mm Hg), pacjenci z niedawno przebyłym udarem mózgu lub zawałem serca oraz rozpoznaną dziedziczną chorobą zwyrodnieniową siatkówki, taką jak *retinitis pigmentosa* (niewielka część tych pacjentów ma genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości fosfodiesterazy siatkówki).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego należy przeprowadzić badanie podmiotowe i przedmiotowe, w celu zdiagnozowania zaburzeń wzroku i określenia potencjalnych przyczyn choroby.

Sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka

Ponieważ z aktywnością seksualną wiąże się pewien stopień ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności układu krążenia, przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń wzroku lekarz powinien ocenić stan układu sercowo-naczyniowego pacjenta. Syldenafil ma zdolność rozszerzania naczyń krwionośnych, co powoduje łagodne i przejściowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 5.1). Przed przepisaniem syldenafilu lekarz powinien starannie ocenić, czy dany pacjent, w określonych warunkach, może być podatny na działanie niepożądane polegające na rozszerzeniu naczyń, zwłaszcza podczas jednoczesnej aktywności seksualnej. Pacjenci ze zwiększoną wrażliwością na produkty rozszerzające naczynia krwionośne, to pacjenci ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca (np. ze zwężeniem zastawki aorty, kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu) lub pacjenci z rzadkim zespołem atrofii wielonarządowej, charakteryzującym się znacznym zaburzeniem kontroli ciśnienia tętniczego krwi przez autonomiczny układ nerwowy.

Syldenafil nasila działanie hipotensyjne azotanów (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano u pacjentów ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym: zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, nagły zgon sercowy, komorowe zaburzenia rytmu, krwotok mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienny, nadciśnienie i niedociśnienie, powiązane czasowo ze stosowaniem syldenafilu.

Nie wszyscy, ale większość z pacjentów, u których wystąpiły powyższe zaburzenia, miała czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Wiele wymienionych działań niepożądanych wystąpiło w czasie stosunku seksualnego lub wkrótce po jego zakończeniu i w kilku przypadkach powyższe zaburzenia wystąpiły u pacjentów wkrótce po zastosowaniu syldenafilu bez aktywności seksualnej. Nie jest możliwe jednoznaczne określenie zależności pomiędzy tymi zdarzeniami a czynnikami, które je mogły wywołać.

Priapizm

Produkty stosowane w leczeniu zaburzeń wzroku, w tym syldenafil, należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi deformacjami prącia (takimi jak: zagięcie, zwłóknienie ciał jamistych lub choroba Peyroniego) lub u pacjentów ze schorzeniami predysponującymi do wystąpienia priapizmu (takimi jak: niedokrwistość sierpowata, szpiczak mnogi lub 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 erekcji

Dotychczas nie zbadano bezpieczeństwa oraz skuteczności jednoczesnego stosowania syldenafilu z innymi inhibitorami PDE5, terapiami tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) z zastosowaniem

syldenafilem czy innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. Dlatego też nie zaleca się stosowania takiego leczenia skojarzonego.

Zaburzenia widzenia

W związku z przyjmowaniem syldenafilem 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 syldenafilem i innych inhibitorów PDE5 (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek nagłych zaburzeń widzenia, przerwali przyjmowanie produktu leczniczego Sildenafilem i niezwłocznie skonsultowali się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie z rytonawirem

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

Jednoczesne stosowanie z lekami α -adrenolitycznymi

Zaleca się ostrożność podczas podawania syldenafilem pacjentom stosującym leki α -adrenolityczne, ponieważ u niewielkiej liczby pacjentów wrażliwych, jednoczesne ich podawanie może powodować objawowe niedociśnienie tętnicze krwi (patrz punkt 4.5). Jest to najbardziej prawdopodobne w ciągu czterech godzin od przyjęcia syldenafilem. W celu zmniejszenia potencjalnego ryzyka wystąpienia hipotonii ortostatycznej, przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem, pacjenci leczeni lekami α -adrenolitycznymi powinni być stabilni hemodynamicznie. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia syldenafilem w dawce 25 mg (patrz punkt 4.2). Dodatkowo, lekarz powinien poinformować pacjenta, jak należy postępować w przypadku wystąpienia objawów hipotonii ortostatycznej.

Wpływ na krwawienie

Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich płytkach krwi wykazały, że syldenafilem nasila przeciwagregacyjne działanie sodu nitroprusydu. Brak informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafilem u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi lub czynną chorobą wrzodową. W związku z tym, u tych pacjentów syldenafilem należy podawać tylko po dokładnym rozważeniu możliwych korzyści oraz ryzyka.

Otoczka tabletek powlekanych produktu leczniczego Sildenafilem zawiera laktozę jednowodną. Sildenafilem nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Kobiety

Produkt leczniczy Sildenafilem nie jest wskazany do stosowania przez kobiety.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na syldenafilem

Badania *in vitro*

Syldenafilem jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 (CYP), izoenzymy 3A4 (w większym stopniu) i 2C9 (w mniejszym stopniu). W związku z tym, inhibitory tych enzymów mogą 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 podczas jednoczesnego jego stosowania z inhibitorami enzymu CYP3A4 (takimi jak: ketokonazol, erytromycyna, cymetydyna).

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

Jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy HIV, rytonawiru, który jest silnym inhibitorem cytochromu P450, w stanie równowagi stacjonarnej (500 mg dwa razy na dobę) oraz syldenafilu (jednorazowa dawka 100 mg) powodowało zwiększenie o 300% (4 razy) C_{max} syldenafilu i AUC syldenafilu w osoczu o 1000% (11 razy). Po upływie 24 godzin stężenie sydenafilu w osoczu wynosiło wciąż około 200 ng/ml, w porównaniu ze stężeniem 5 ng/ml po podaniu samego syldenafilu. Te wyniki są spójne z wpływem rytonawiru na szeroką grupę substratów cytochromu P450. Syldenafil nie wpływał na farmakokinetykę rytonawiru. W oparciu o powyższe dane farmakokinetyczne, nie jest zalecane jednoczesne podawanie syldenafilu i rytonawiru (patrz punkt 4.4), a w żadnym przypadku maksymalna dawka syldenafilu nie powinna przekraczać 25 mg w ciągu 48 godzin.

Jednoczesne podawanie inhibitora proteazy HIV, sakwinawiru, inhibitora CYP3A4, w stanie równowagi stacjonarnej (1200 mg trzy razy na dobę) oraz syldenafilu (pojedyncza dawka 100 mg) powodowało zwiększenie o 140% C_{max} syldenafilu i AUC syldenafilu w osoczu o 210%. Syldenafil nie wpływał na farmakokinetykę sakwinawiru (patrz punkt 4.2). Można spodziewać się, że silniejsze inhibitory CYP3A4, jak ketokonazol i itrakonazol będą wywierały silniejsze działanie.

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

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

Pojedyncze dawki produktów leczniczych zubożających kwas solny (wodorotlenek magnezu lub glinu) nie wpływały na dostępność biologiczną syldenafilu.

Pomimo, że nie przeprowadzono badań nad swoistymi interakcjami ze wszystkimi produktami leczniczymi, analiza populacyjna danych farmakokinetycznych wykazała brak wpływu na parametry farmakokinetyczne syldenafilu podczas jednoczesnego stosowania z produktami hamującymi CYP2C9 (takie jak: tolbutamid, warfaryna, fenytoina), inhibitorami CYP2D6 (takie jak: selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), tiazydowymi i tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi, diuretykami pętlowymi i oszczędzającymi potas, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami kanału wapniowego, antagonistami receptora adrenergicznego beta lub produktami indukującymi metabolizm przy udziale cytochromu P450 (takimi jak: ryfampicyna, barbiturany). W badaniu z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej, równoczesne podawanie antagonisty endoteliny – bozentanu (induktor CYP3A4 [umiarkowany], CYP2C9 oraz prawdopodobnie CYP2C19), w stanie stacjonarnym (125 mg dwa razy na dobę) z syldenafilem w stanie stacjonarnym (80 mg trzy razy na dobę), powodowało zmniejszenie wartości AUC syldenafilu o 62,6% i C_{max} syldenafilu o 55,4%. Zatem równoczesne podawanie silnych induktorów CYP3A4, takich jak ryfampicyna, spowoduje znaczne zmniejszenie stężenia syldenafilu w osoczu.

Nikorandyl jest hybrydowym produktem zawierającym aktywator kanału potasowego oraz azotan. Ze względu na zawartość azotanu, produkt może powodować ciężkie interakcje z syldenafilem.

Wpływ syldenafilu na inne produkty lecznicze

Badania in vitro

Syldenafil jest słabym inhibitorem cytochromu P450, izoenzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Ponieważ maksymalne stężenie syldenafilu w osoczu wynosi około $1 \mu M$ po podaniu zalecanej dawki, jest mało prawdopodobne, aby syldenafil zmieniał klirens substratów tych izoenzymów.

Brak danych dotyczących interakcji syldenafile z niespecyficznymi inhibitorami fosfodiesterazy, jak teofilina lub dypirydamol.

Badania in vivo

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

Jednoczesne podawanie syldenafile pacjentom przyjmującym leki α -adrenolityczne może powodować objawy hipotonii u niewielkiej grupy osób wrażliwych. Jest to najbardziej prawdopodobne w ciągu 4 godzin po zażyciu dawki syldenafile (patrz punkty 4.2 oraz 4.4). W trzech specjalnych badaniach interakcji podawano jednocześnie lek α -adrenolityczny doksazosynę (4 mg i 8 mg) i syldenafil (25 mg, 50 mg lub 100 mg) pacjentom z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), którzy byli stabilni hemodynamicznie podczas leczenia doksazosyną.

W tych badanych populacjach, średnie dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej na plecach wynosiło odpowiednio 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg i 8/4 mm Hg, a średnie dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi w pozycji stojącej wynosiło odpowiednio 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg i 4/5 mm Hg. Kiedy syldenafil i doksazosyna były podawane jednocześnie pacjentom, którzy byli ustabilizowani podczas leczenia doksazosyną, rzadko zgłaszano występowanie objawowego niedociśnienia ortostatycznego. Zgłaszano zawroty głowy i zamroczenie, ale bez omdleń.

Nie wykazano występowania znaczących interakcji, jeśli syldenafil (50 mg) był podawany jednocześnie z tolbutamidem (250 mg) lub warfaryną (40 mg), produktami metabolizowanymi przez CYP2C9.

Syldenafil (50 mg) nie powoduje dodatkowego wydłużenia czasu krwawienia spowodowanego działaniem kwasu acetylosalicylowego (150 mg).

Syldenafil (50 mg) nie nasila hipotensyjnego działania alkoholu u zdrowych ochotników, u których średnie, maksymalne 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 lekami hipotensyjnymi: lekami moczopędnymi, lekami β -adrenolitycznymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami angiotensyny II, lekami przeciwnadciśnieniowymi (rozszerzającymi naczynia i działającymi ośrodkowo), lekami blokującymi neurony adrenergiczne, antagonistami kanału wapniowego i lekami blokującymi receptory α -adrenergiczne. W badaniu interakcji, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym krwi podczas jednoczesnego stosowania syldenafile (w dawce 100 mg) razem z amlodypiną, stwierdzono dodatkowe zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji leżącej na plecach o 8 mm Hg. Odpowiadające temu dodatkowe zmniejszenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej wynosiło 7 mm Hg. To dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi było podobne do obserwowanego po podaniu samego syldenafile zdrowym ochotnikom (patrz punkt 5.1).

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

U zdrowych ochotników płci męskiej syldenafil w stanie stacjonarnym (80 mg trzy razy na dobę) powodował zwiększenie wartości AUC bozentanu o 49,8% oraz C_{max} bozentanu o 42% (125 mg dwa razy na dobę).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Sildenafil nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

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

W badaniach reprodukcji, przeprowadzonych na szczurach i królikach po doustnym podaniu syldenafile nie stwierdzono znaczących działań niepożądanych.

Po podaniu jednorazowej doustnej dawki 100 mg syldenafile 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

Brak badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ponieważ podczas badań klinicznych z zastosowaniem syldenafile, zgłaszano występowanie zawrotów głowy i zaburzeń widzenia, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na produkt leczniczy Sildenafil przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa syldenafile oparty jest na danych dotyczących 9 570 pacjentów, którzy otrzymywali go w 74 badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanych placebo. Najczęściej zgłaszane przez pacjentów przyjmujących syldenafile działania niepożądane w badaniach klinicznych to: ból głowy, uderzenia gorąca, 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 leku do obrotu dotyczą okresu ponad 10 lat. Ponieważ nie wszystkie działania niepożądane są zgłaszane, nie jest możliwe wiarygodne ustalenie częstości występowania tych działań.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli wymieniono wszystkie istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, których częstość występowania przewyższała częstość w grupie placebo i są one pogrupowane wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości ich występowania (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)).

Ponadto 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 częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, których częstość przewyższała częstość w grupie placebo w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, które miały miejsce po dopuszczeniu leku do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($> 1/10$)	Często ($> 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($> 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($> 1/10\ 000$ 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 szklonego, 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. Stevens Johnson Syndrome, SJS)*, martwica toksyczna naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)*	
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 erekcja	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, uczucie gorąca	Drażliwość	
Badania diagnostyczne			Przyspieszona akcja 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 181c, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników po podaniu pojedynczych dawek do 800 mg, działania niepożądane były podobne do działań obserwowanych po podaniu mniejszych dawek, lecz występowały z większą częstością i większym nasileniem. Dawki 200 mg nie powodowały większej skuteczności, natomiast częstość występowania działań niepożądanych (ból głowy, uderzenia gorąca, zawroty głowy, dyspepsja, uczucie zatkanego nosa, zmiany widzenia) była zwiększona.

W przypadku przedawkowania w zależności od objawów należy zastosować standardowe leczenie podtrzymujące. Syldenafil jest silnie wiązany z białkami osocza i nie jest wydalany z moczem, dlatego nie należy spodziewać się, aby zastosowanie dializy przyspieszyło klirens syldenafilu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w zaburzeniach wzwodu.

Kod ATC: G04B E03

Mechanizm działania

Syldenafil jest produktem przeznaczonym do stosowania doustnego w leczeniu zaburzeń wzwodu. W naturalnych warunkach, tj. podczas stymulacji seksualnej, przywraca zaburzony mechanizm wzwodu poprzez zwiększenie dopływu krwi do prącia.

Fizjologiczny mechanizm odpowiedzialny za wzwód prącia obejmuje uwalnianie tlenku azotu (NO) w ciałach jamistych w czasie pobudzenia seksualnego. Następnie, tlenek azotu aktywuje enzym cyklazę guanylową, co zwiększa stężenia cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) i powoduje rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych, umożliwiając napływ krwi do prącia.

Syldenafil jest silnym, selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE5) swoistej dla cGMP w ciałach jamistych, która jest odpowiedzialna za rozkład cGMP. Syldenafil wywołuje wzwód poprzez działanie obwodowe. Syldenafil nie ma bezpośredniego działania zwiotczającego na izolowane ludzkie ciała jamiste, natomiast znacznie nasila bezpośrednie działanie zwiotczające NO na tę tkankę.

Podczas pobudzenia szlaku NO/cGMP, co ma miejsce podczas stymulacji seksualnej, zahamowanie PDE5 poprzez syldenafil powoduje zwiększenie stężenia cGMP w ciałach jamistych. Pobudzenie seksualne jest zatem konieczne, aby syldenafil mógł wywierać zamierzone działanie farmakologiczne.

Działanie farmakologiczne

Badania *in vitro* wykazały, że syldenafil jest selektywny w stosunku do PDE5, który bierze udział w procesie wzwodu. Jego działanie jest silniejsze w stosunku do PDE5, niż do innych znanych fosfodiesteraz. Jest 10 razy bardziej selektywny w stosunku do izoenzymu PDE6, która bierze udział w przekazywaniu bodźców świetlnych przez siatkówkę. W maksymalnych zalecanych dawkach charakteryzuje się 80 razy większą selektywnością niż PDE1, ponad 700 razy niż PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. W szczególności, syldenafil wykazuje ponad 4 000 razy większą selektywność w stosunku do PDE5 niż do PDE3, swoistej dla cAMP izoformy fosfodiesterazy, wpływającej na kurczliwość mięśnia sercowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dla oceny przedziału czasowego, w jakim syldenafil wywołuje wzwód w odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przeprowadzono dwa badania kliniczne. Metodą pletyzmografii prącia (RigiScan) u pacjentów będących na czczo stwierdzono, że po podaniu syldenafilu średni czas do osiągnięcia wzwodu o sztywności 60% (wystarczającej do odbycia stosunku seksualnego) wynosił 25 minut (zakres od 12 do 37 minut). W innym badaniu z użyciem RigiScan wykazano, że syldenafil po 4-5 godzinach nadal mógł powodować wzwód w odpowiedzi na pobudzenie seksualne.

Syldenafil powodował niewielkie i przejściowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, które w większości przypadków nie miało znaczenia klinicznego. Średnie maksymalne obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej na plecach po doustnym podaniu dawki syldenafilu 100 mg wynosiło 8,4 mm Hg. Odpowiadająca zmiana ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej na plecach wynosiła 5,5 mm Hg. Obniżenie ciśnienia tętniczego jest zgodne z działaniem syldenafilu rozszerzającym naczynia krwionośne, prawdopodobnie spowodowanym zwiększeniem stężenia cGMP w mięśniówce gładkiej naczyń krwionośnych. Pojedyncze dawki doustne syldenafilu do 100 mg podawane zdrowym ochotnikom nie powodowały znaczącego klinicznie wpływu na zapis EKG.

W badaniu dotyczącym działania hemodynamicznego po podaniu pojedynczej doustnej dawki 100 mg syldenafilu u 14 pacjentów z ciężką chorobą naczyń wieńcowych (CAD) (zweżenie co najmniej jednej tętnicy wieńcowej >70%), średnie skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w spoczynku zmniejszało się o odpowiednio 7% i 6% w porównaniu do wartości wyjściowych. Średnie skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w tętnicy płucnej zmniejszało się o 9%. Syldenafil nie miał wpływu na rzut serca i nie zaburzał przepływu krwi przez zwięzione tętnice wieńcowe.

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

U niektórych osób po 1 godzinie po podaniu dawki 100 mg syldenafilu stwierdzono za pomocą testu rozróżniania barw Farnsworth–Munsell'a niewielkie i przejściowe utrudnienie rozróżniania barw (niebieskiej i zielonej). Zaburzeń tych nie obserwowano po 2 godzinach po podaniu dawki. Uważa się, że mechanizm odpowiedzialny za zmiany w odróżnianiu barw są zależne od zahamowania PDE6, biorącej udział w kaskadzie przewodzenia bodźca świetlnego w siatkówce. Syldenafil nie wpływa na ostrość lub kontrastowość widzenia. W kontrolowanym placebo badaniu z udziałem niewielkiej liczby pacjentów z udokumentowanym wczesnym zwyrodnieniem siatkówki spowodowanym wiekiem (n=9), nie wykazano znaczącego wpływu syldenafilu (jednorazowa dawka 100 mg) na przeprowadzone badania wzroku (ostrość widzenia, test kratkowy Amslera, test rozróżniania barw symulujący światła uliczne, *perymetr Humphreya i stres świetlny*).

Po doustnym podaniu jednorazowej dawki syldenafilu 100 mg zdrowym ochotnikom, nie stwierdzono wpływu na ruchliwość lub morfologię plemników (patrz punkt 4.6).

Dalsze informacje z badań klinicznych

W badaniach klinicznych syldenafil zastosowano u ponad 8 000 pacjentów w wieku od 19 do 87 lat. W badaniach wzięły 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 wzrodu 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.

W łącznej analizie wyników wszystkich badań klinicznych, odsetek pacjentów zgłaszających poprawę po zastosowaniu syldenafilu był następujący w poszczególnych grupach: pacjenci z zaburzeniami wzrodu o podłożu psychogennym (84%), pacjenci z zaburzeniami wzrodu o przyczynie mieszanej (77%), pacjenci z zaburzeniami wzrodu o podłożu organicznym (68%), pacjenci w podeszłym wieku (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 stałym poziomie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Syldenafil jest szybko wchłaniany. Po podaniu doustnym na pusty żołądek, maksymalne stężenie w osoczu występuje po czasie od 30 do 120 minut (mediana 60 minut). Średnia bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi 41% (zakres od 25% do 63%). Po podaniu doustnym wartości AUC i C_{max} syldenafilu zwiększają się proporcjonalnie do dawki w zakresie zalecanych dawek (25 mg – 100 mg).

Jeśli syldenafil jest przyjmowany podczas posiłku, szybkość wchłaniania jest zmniejszona, średnie opóźnienie T_{max} wynosi 60 minut, a średnie zmniejszenie C_{max} wynosi 29%.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_d) syldenafilu wynosi 105 l, co wskazuje na jego dystrybucję do tkanek. Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg, średnie maksymalne stężenie syldenafilu w osoczu wynosi około 440 ng/ml (CV 40%). Ponieważ syldenafil (i jego główny krążący metabolit N-demetylowy) są związane z białkami osocza w 96%, maksymalne stężenie wolnej frakcji osoczowej syldenafilu wynosi 18 ng/ml (38 nM). Wiązanie z białkami jest niezależne od całkowitego stężenia produktu.

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

Biotransformacja

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

Metabolit wykazuje podobną selektywność w stosunku do fosfodiesterazy jak syldenafil, a jego siła działania w stosunku do PDE5 określona w warunkach *in vitro* wynosi około 50% siły działania

substancji macierzystej. Stężenie tego metabolitu w osoczu wynosi około 40% stężenia syldenafilu. Metabolit N-desmetylowy jest dalej metabolizowany, a jego okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4 godzin.

Eliminacja

Całkowity klirens ustrojowy syldenafilu wynosi 41 l/godzinę, co powoduje, że okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 3 do 5 godzin. Po podaniu doustnym lub dożylnym syldenafil jest wydalany głównie w postaci metabolitów z kałem (około 80% podanej dawki) i w mniejszym stopniu z moczem (około 13% podanej dawki).

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U zdrowych ochotników w podeszłym wieku (65 lat lub starsi) klirens syldenafilu był zmniejszony, co powodowało, że stężenie syldenafilu i jego czynnego N-demetylowego metabolitu było zwiększone o około 90% w porównaniu do wartości obserwowanych u młodszych zdrowych ochotników (w wieku od 18 do 45 lat). Z uwagi na różnice wiązania z białkami osocza wynikające z wieku, odpowiednie zwiększenie stężenia w osoczu wolnego syldenafilu wynosiło około 40%.

Niewydolność nerek

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

Niewydolność wątroby

U ochotników z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (A i B wg skali Child-Pugh), klirens syldenafilu był zmniejszony, powodując zwiększenie AUC (o 84%) oraz C_{max} (47%), w porównaniu do wartości u ochotników 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, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozród, nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza 15 cp
Hypromeloza 5 cp
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna
Indygotyna, lak (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Sildenafil, 50 mg, tabletki powlekane
Blistry z folii PVC/Aluminium w pudełku tekturowym: 1, 2, 4, 8 lub 12 tabletek powlekanych.
Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w pudełku tekturowym: 1, 4 lub 8 tabletek powlekanych.

Sildenafil, 100 mg, tabletki powlekane
Blistry z folii PVC/Aluminium w pudełku tekturowym: 1, 2, 4, 8 lub 12 tabletek powlekanych.
Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w pudełku tekturowym: 1, 4 lub 8 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AXXON Sp. z o.o.
ul. Puławska 314
02-819 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sildenafil, 50 mg
Pozwolenie nr 20779

Sildenafil, 100 mg
Pozwolenie nr 20780

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2012-11-26

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Luty 2015