

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sildenafil Vitama, 100 mg, tabletki powlekane

Sildenafilum

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 100 mg sildenafilu w postaci sildenafilu cytrynianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Niebieskie tabletki powlekane w kształcie rombu z wytłoczonym napisem „CL 37” na jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Sildenafil Vitama jest wskazany do stosowania u dorosłych mężczyzn z zaburzeniami wzwodu, czyli niezdolnością uzyskania lub utrzymania wzwodu członka wystarczającego do odbycia stosunku płciowego.

Aby tabletki powlekane Sildenafil Vitama działały skutecznie, konieczna jest stymulacja seksualna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dorosłych

Zalecaną dawką jest 50 mg przyjmowane w zależności od potrzeb około jedną godzinę przed planowaną aktywnością seksualną. W zależności od skuteczności i tolerancji leku, dawkę można zwiększyć do 100 mg lub zmniejszyć do 25 mg. Maksymalną zalecaną dawką jest 100 mg. Maksymalna zalecana częstotliwość stosowania to jedna tabletka przyjmowana raz na dobę. Jeżeli tabletki powlekane Sildenafil Vitama są przyjmowane podczas posiłku, początek aktywności leku może być opóźniony w porównaniu do przyjmowania leku na czczo (patrz punkt 5.2).

Szczególne populacje pacjentów

Stosowanie u osób w wieku podeszłym

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ze zmniejszeniem klirensu sildenafilu (klirens kreatyniny < 30 ml/min) należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji leku, dawka może być stopniowo zwiększona do 50 mg maksymalnie do 100 mg (w razie konieczności).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby (np. z marskością wątroby), ze względu na zmniejszony klirens sildenafilu należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji leku, dawka może być stopniowo zwiększona do 50 mg lub 100 mg (w razie konieczności).

Dzieci i młodzieży

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

Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze

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 sildenafilem (patrz punkt 4.4).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, stan pacjenta przyjmującego leki alfa-adrenolityczne stan takich pacjentów powinien być ustabilizowany przed rozpoczęciem leczenia sildenafilem. Dodatkowo należy rozważyć rozpoczęcie terapii od dawki 25 mg sildenafilu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienioną w punkcie 6.1..

Ze względu na wpływ sildenafilu 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 sildenafilu z lekami uwalniającymi tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu) lub azotanami w jakiejkolwiek postaci.

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

Tabletki powlekane Sildenafil Vitama są przeciwwskazane u pacjentów, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku nietętniczej 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).

Bezpieczeństwa stosowania sildenafilu nie badano w następujących podgrupach pacjentów i dlatego jego stosowanie jest przeciwwskazane do czasu uzyskania dalszych informacji: ciężka niewydolność wątroby, niedociśnienie (ciśnienie krwi < 90/50 mmHg), niedawno przebyty udar mózgowy lub zawał serca oraz stwierdzone dziedziczne zmiany degeneracyjne siatkówki, takimi jak *retinitis pigmentosa* (niewielka część tych pacjentów ma genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości fosfodiesterazy siatkówki). Stosowanie sildenafilu 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 wzwodu i określenia jego przyczyn.

Sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka

Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzenia wzwodu, lekarze powinni wziąć pod uwagę stan układu sercowo-naczyniowego pacjentów, oraz stopień ryzyka sercowego związanego z podejmowaniem aktywności seksualnej. Sildenafil, wykazując właściwość rozszerzania naczyń powoduje niewielkie, przemijające obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1). Przed przepisaniem sildenafilu, lekarze powinni dokładnie rozważyć, czy rozszerzenie naczyń krwionośnych, zwłaszcza w połączeniu z aktywnością seksualną, nie będzie miało negatywnego wpływu na ich pacjentów cierpiących na pewne choroby podstawowe. Pacjenci z lewokomorowym zaburzeniem odpływu krwi (np. zwężeniem aorty czy kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu) oraz z rzadko występującym zespołem atrofii wielonarządowej, charakteryzującym się silnym zaburzeniem kontroli ciśnienia tętniczego krwi przez autonomiczny układ nerwowy wykazują zwiększoną wrażliwość na środki rozszerzające naczynia krwionośne.

Tabletki powlekane Sildenafil Vitama nasilają hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu leku na rynek zgłaszano przypadki, związanych z stosowaniem tabletek powlekanych Sildenafil Vitama ciężkich zaburzeń czynności układu sercowo-naczyniowego, takich jak zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, nagła śmierć sercowa, niemierność komorowa, krwotok naczyniowo-mózgowy, przemijający napad niedokrwienny, nadciśnienie czy niedociśnienie. U większości, lecz nie u wszystkich tych pacjentów występowały uprzednio czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Wiele z tych powikłań występowało w czasie lub krótko po zakończeniu stosunku seksualnego, a kilka przypadków wystąpiło po przyjęciu tabletek powlekanych Sildenafil Vitama przed rozpoczęciem aktywności seksualnej. Nie jest możliwe ustalenie, czy te zdarzenia są bezpośrednio związane z tymi czynnikami, czy też z innymi.

Priapizm

Leki stosowane w leczeniu zaburzeń wzwodu, w tym sildenafil, powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów z anatomicznym zniekształceniem członka (takim jak zagięcie, zwłóknienie ciał jamistych lub choroba Peyroniego) lub u chorych, których schorzenia mogą predysponować do priapizmu (takie jak niedokrwistość sierpowata, szpiczak mnogi lub białaczka).

Po dopuszczeniu sildenafilu 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 syldenafilem z innymi inhibitorami PDE5, terapiami tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) z zastosowaniem syldenafilem (REVATIO) czy innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. Nie zaleca się stosowania takich połączeń..

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 Sildenafil Vitama i niezwłocznie skonsultowali się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie z rytonawirem

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

Jednoczesne stosowanie z lekami α -adrenolitycznymi

Należy zachować ostrożność przy podawaniu sildenafilu pacjentom przyjmującym leki alfa-adrenolityczne, ponieważ jednoczesne stosowanie obu leków może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych chorych (patrz punkt 4.5). Z największym prawdopodobieństwem wystąpi to w ciągu 4 godzin od podania sildenafilu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, stan pacjenta przyjmującego leki alfa-adrenolityczne powinien być hemodynamicznie stabilny przed rozpoczęciem leczenia sildenafiliem. Należy wziąć pod uwagę rozpoczęcie stosowania sildenafilu stosując dawkę 25 mg (patrz punkt 4.2). Ponadto lekarz powinien poinformować pacjenta, co należy uczynić w razie wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego.

Wpływ na krwawienie

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

Kobiety

Tabletki powlekane Sildenafil Vitama nie są wskazane do stosowania u kobiet.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie sildenafilu

Badania in vitro

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

Badania in vivo

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

Jednoczesne zastosowanie rytonawiru, inhibitora proteazy HIV, będącego bardzo silnym inhibitorem P450, w stanie stacjonarnym (500 mg 2 razy na dobę) z sildenafilem (w pojedynczej dawce 100 mg), powodowało zwiększenie C_{max} sildenafilu o 300% (4-krotny wzrost) i zwiększenie AUC sildenafilu w surowicy o 1000% (11-krotnie). Po 24 godzinach stężenie sildenafilu w osoczu nadal wynosiło około 200 ng/ml w porównaniu do 5 ng/ml, gdy sildenafil podawany był jako jedyny lek. Dane te pozostają w zgodności z obserwowanym silnym wpływem rytonawiru na szeroki zakres substratów cytochromu P450. Sildenafil nie wpływał na parametry farmakokinetyczne rytonawiru. Na podstawie powyższych danych farmakokinetycznych nie zaleca się jednoczesnego stosowania sildenafilu i rytonawiru (patrz punkt 4.4). Maksymalna dawka sildenafilu nie powinna być większa w tych warunkach niż 25 mg w ciągu 48 godzin.

Jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy HIV - sakwinawiru (inhibitora CYP3A4), w stanie stacjonarnym (1200 mg trzy razy na dobę) z sildenafilem (100 mg dawka pojedyncza) powodowało zwiększenie C_{max} sildenafilu o 140%, AUC o 210%. Sildenafil nie miał wpływu na farmakokinetykę 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 sildenafilu jednocześnie z erytromycyną, swoistym inhibitorem CYP3A4, w stanie stacjonarnym (500 mg 2 razy na dobę przez 5 dni), powodowało zwiększenie AUC sildenafilu o 182%. U zdrowych ochotników płci męskiej nie obserwowano wpływu podania azytromycyny (500 mg dziennie przez 3 dni) na AUC, C_{max} , T_{max} , stałą eliminacji ani okres półtrwania sildenafilu lub jego głównego krążącego metabolitu. Zastosowanie cymetydyny w dawce 800 mg (będącej inhibitorem cytochromu P450 i nieswoistym inhibitorem CYP3A4) u zdrowych ochotników jednocześnie z sildenafilem (50 mg) powodowało zwiększenie stężenia sildenafilu w osoczu o 56%.

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

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

Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych nie wykazała jednak wpływu na farmakokinetykę sildenafilu leków z grupy inhibitorów CYP2C9 (takich jak tolbutamid,

warfaryna, fenytoina), inhibitorów CYP2D6 (takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), tiazydowych leków moczopędnych i leków pokrewnych, diuretyków pętlowych i oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny, leków blokujących kanał wapniowy, leków beta-adrenolitycznych lub indukujących enzymy układu CYP450 (takich jak ryfampicyna i barbiturany). W badaniu z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej, równoczesne podawanie antagonisty endoteliny – bozentanu (inductor 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 Cmax syldenafilu o 55,4%. Zatem 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 ciężkie interakcje z sildenafiliem.

Wpływ sildenafilu na inne produkty lecznicze

Badania in vitro

Sildenafil 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 sildenafilu w surowicy (po zastosowaniu zalecanych dawek) wynoszą około $1 \mu M$, jest mało prawdopodobne by tabletki powlekane Sildenafil Vitama wpływały na klirens substratów tych izoenzymów.

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

Badania in vivo

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

Jednoczesne podawanie sildenafilu pacjentom przyjmującym leki alfa-adrenolityczne może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych chorych. Z największym prawdopodobieństwem wystąpi to w ciągu 4 godzin od podania sildenafilu (patrz punkty 4.2 i 4.4). W trzech badaniach dotyczących swoistych interakcji międzylekowych, lek alfa-adrenolityczny doksazosyna (4 mg i 8 mg) i sildenafil (25 mg, 50 mg i 100 mg) były jednocześnie podawane pacjentom cierpiącym na łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH), których choroba ustabilizowała się w trakcie leczenia doksazosyną. U badanych pacjentów z tych populacji średnie dodatkowe obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej wyniosło odpowiednio 7/7 mmHg, 9/5 mmHg i 8/4 mmHg, w pozycji stojącej, zaś średnie obniżenie ciśnienia krwi wyniosło 6/6 mmHg, 11/4 mmHg i 4/5 mmHg. W trakcie jednoczesnego podawania sildenafilu 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 sildenafilu (50 mg) jednocześnie z lekami metabolizowanymi przez CYP2C9 - tolbutamidem (250 mg) i warfaryną (40 mg).

Sildenafil (50 mg) nie powodował wydłużenia czasu krwawienia związanego z podawaniem kwasu acetylosalicylowego (150 mg).

Sildenafil (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 sildenafil (w porównaniu do stosujących placebo) jednocześnie z następującymi lekami hipotensyjnymi: lekami moczopędnymi, lekami beta-adrenolitycznymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami angiotensyny II, preparatami przeciwnadciśnieniowymi (działającymi rozszerzająco na naczynia i ośrodkowo), lekami blokującymi neurony adrenergiczne, antagonistami kanału wapniowego. W badaniu dotyczącym swoistej interakcji, w którym sildenafil (100 mg) podawano z amlodypiną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dochodziło do dodatkowego obniżenia skurczowego ciśnienia w pozycji leżącej o 8 mmHg. Dodatkowe obniżenie ciśnienia rozkurczowego (w pozycji leżącej) wynosiło 7 mm Hg. Wartości dodatkowego obniżenia ciśnienia krwi były podobne do obserwowanych po podaniu zdrowym ochotnikom samego sildenafilu (patrz punkt 5.1).

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

U zdrowych ochotników płci męskiej sildenafil 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

Tabletki powlekane Sildenafil Vitama nie są wskazane do stosowania u kobiet.

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 sildenafilu podanego doustnie nie stwierdzono działań niepożądanych w tym zakresie.

Po podaniu jednorazowej doustnej dawki 100 mg sildenafilu u zdrowych ochotników nie stwierdzono zmian w ruchliwości i morfologii plemników (patrz punkt 5.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Ze względu na doniesienia z badań klinicznych nad sildenafilem o występowaniu zawrotów głowy i zaburzeniach widzenia, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na przyjęcie tabletek powlekanych Sildenafil Vitama zanim przystąpią do prowadzenia samochodu bądź obsługi urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa tabletek powlekanych Sildenafil Vitama jest oparty na badaniu 8691 pacjentów, którzy otrzymywali zalecany schemat dawkowania w 67 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych. Do działań niepożądanych najczęściej

zgłaszanych przez pacjentów przyjmujących sildenafil w badaniach klinicznych należał ból głowy, nagłe zaczerwienienie, niestrawność, zaburzenia widzenia, przekrwienie błony śluzowej nosa, 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 tychże działań.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono wszystkie medycznie ważne działania niepożądane, które wystąpiły w badaniach klinicznych z częstością większą niż w grupie placebo. Przedstawiono je według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $1/1000$)).

Ponadto częstość istotnych z medycznego punktu widzenia działań niepożądanych, które miały miejsce po dopuszczeniu leku do obrotu, wymieniono jako działania niepożądane o nieznanej częstości występowania.

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

Tabela 1: Medycznie istotne działania niepożądane z częstością większą niż w grupie placebo w kontrolowanych badaniach klinicznych i medycznie istotne działania niepożądane zgłoszone przez monitorowanie działań niepożądanych po wprowadzeniu leku do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Senność, niedoczulica
Rzadko	Incydent naczyniowo-mózgowy, omdlenie
Nie znana	Przemijający atak niedokrwienny, drgawki, nawroty drgawek
Zaburzenia oka	
Często	Zaburzenia widzenia, zaburzenia widzenia barwnego
Niezbyt często	Zaburzenia spojówek, zaburzenia oka, zaburzenia łzawienia, inne zaburzenia oka
Nie znana	Nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION), zamknięcie naczyń siatkówki, ubytki pola widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zaburzenia równowagi, szumy uszne
Rzadko	Głuchota
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nagłe zaczerwienienie
Rzadko	Nadciśnienie, niedociśnienie
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Kołatania serca, tachycardia
Rzadko	Zawał serca, migotanie przedsionków
Nie znana	Arytmia komorowa, niestabilna dławica piersiowa, nagły zgon sercowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Przekrwienie błony śluzowej nosa
Rzadko	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Niestrawność
Niezbyt często	Wymioty, nudności, suchość w ustach
Schorzenia skórne, tkanki podskórnej i tkanek miękkich	
Niezbyt często	Wysypka skórna
Nie znana	Zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczna martwica naskórka (TEN)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	krwimocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Haemospermia, krwotok prącia
Nie znana	Priapizm, przedłużony wzwód
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie
Badania	
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, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: 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 małych dawkach, ale występowały z większą częstością i były bardziej nasilone. Zastosowanie dawki 200 mg nie powodowało większej skuteczności, natomiast częstość występowania działań niepożądanych (ból głowy, nagłe zaczerwienienie, zawroty głowy, niestrawność, przekrwienie błony śluzowej nosa, zmiany widzenia) była zwiększona.

W przypadkach przedawkowania, w zależności od objawów należy stosować standardowe leczenie podtrzymujące. Sildenafil 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 zaburzeniach wzwodu. Kod ATC: G04B E03.

Mechanizm działania

Sildenafil jest lekiem do stosowania doustnego, przeznaczonym do leczenia zaburzeń wzwodu. W normalnych warunkach np. przy stymulacji seksualnej, przywraca on zaburzoną funkcję wzwodu poprzez zwiększanie dopływu krwi do członka.

Fizjologiczny mechanizm odpowiedzialny za powstanie wzwodu członka obejmuje uwalnianie tlenku azotu (NO) w ciele jamistym podczas stymulacji seksualnej. Tlenek azotu następnie aktywuje enzym cyklazę guanylanową, co zwiększa stężenie cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Powoduje to rozluźnienie mięśni gładkich w ciałach jamistych i umożliwia napływ krwi do członka.

Sildenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cGMP fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), która jest odpowiedzialna za rozkład cGMP w ciele jamistym. Sildenafil wywołuje wzwód poprzez swoje działanie obwodowe. Sildenafil nie wykazuje bezpośredniego wpływu na izolowane ludzkie ciało jamiste, ale znacznie nasila rozluźniający wpływ tlenku azotu (NO) 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 zwiększenie stężenia cGMP w ciałach jamistych. Pobudzenie seksualne jest zatem niezbędne, aby sildenafil mógł wywierać zamierzone korzystne działanie farmakologiczne.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Badania przeprowadzone *in vitro* wykazały, że sildenafil działa wybiórczo na PDE5, biorący udział w mechanizmie wzwodu. 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 PDE6 80-krotnie bardziej selektywnie niż na PDE1 oraz ponad 700-krotnie bardziej selektywnie na PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. Zasadniczo, sildenafil posiada ponad 4000-krotnie większą swoistość do PDE5 niż do PDE3, swoistej dla cAMP izoformy fosfodiesterazy zaangażowanej w kontrolę kurczliwości mięśnia sercowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Sildenafil powoduje niewielkie i przemijające 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 rozszerzającym naczynia krwionośne działaniem sildenafilu, prawdopodobnie wynikającym ze zwiększenia 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 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 sildenafil i placebo.

U niektórych osób godzinę po zastosowaniu dawki 100 mg leku, za pomocą testu Farnswortha-Munsella rozróżniania 100 barw, stwierdzono niewielkie, przemijające utrudnienie rozróżniania kolorów (niebieskiego i zielonego). Postuluje się, że mechanizmem odpowiedzialnym za zaburzenia rozróżniania kolorów jest zahamowanie aktywności izoenzymu PDE6, biorącego udział w kaskadzie przewodzenia bodźca świetlnego w siatkówce. Sildenafil nie wpływa na ostrość ani kontrastowość widzenia. W niewielkim badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u pacjentów z udokumentowanymi wczesnymi, związanymi z wiekiem zmianami zwyrodnieniowymi plamki (n=9), sildenafil 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 sildenafilu u zdrowych ochotników nie stwierdzono zmian w ruchliwości i morfologii plemników (patrz punkt 4.6)..

Dalsze informacje dotyczące badań klinicznych

W badaniach klinicznych sildenafil 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%), z urazem rdzenia kręgowego (0,6%), depresją (5,2%), po przebytej przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (3,7%), po radykalnej prostatektomii (3,3%). Następujące grupy nie były dobrze reprezentowane lub wyłączono je z badań klinicznych: 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 sildenafiliem była mała i podobna do obserwowanej w grupie placebo.

Biorąc pod uwagę wyniki wszystkich badań klinicznych, odsetek pacjentów zgłaszających poprawę po zastosowaniu sildenafilu 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%), 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 z urazem rdzenia kręgowego (83%), pacjenci z depresją (75%). W badaniach długoterminowych bezpieczeństwo i skuteczność sildenafilu utrzymywały się na nie zmienionym poziomie.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Sildenafil Vitama 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

Sildenafil jest szybko wchłaniany. Po podaniu doustnym na czczo, maksymalne stężenia w osoczu występują po 30-120 minutach (mediana - 60 minut). 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 $C_{\max}$ sildenafilu zwiększają się proporcjonalnie do dawki.

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

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji sildenafilu w stanie stacjonarnym (V_d) wynosi 105 l, co wskazuje na przenikanie leku do tkanek. Po zastosowaniu pojedynczej dawki 100 mg, średnie maksymalne stężenie sildenafilu w osoczu wynosiło około 440 ng/ml (CV 40%). Ponieważ sildenafil, i jego główny krążący metabolit N-desmetylowy, wiążą się z białkami osocza w około 96%; powoduje to, że średnie maksymalne stężenie wolnej

postaci sildenafilu w osoczu wynosi 18 ng/ml (38 nM). Wiązanie z białkami jest niezależne od całkowitego stężenia leku.

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

Metabolizm

Sildenafil jest metabolizowany przede wszystkim przez układ enzymów mikrosomalnych wątroby cytochromu P450, w tym głównie przez jego izoenzym CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C9. Główny metabolit sildenafilu powstaje w wyniku jego N-demetylacji. Ten metabolit posiada profil selektywności fosfodiesterazy podobny do sildenafilu, a jego siła działania *in vitro* na PDE5 stanowi około 50% siły działania leku macierzystego. Stężenia tego metabolitu w osoczu stanowią około 40% stężenia sildenafilu. Metabolit N-desmetylowy sildenafilu podlega dalszym przemianom; jego okres półtrwania wynosi około 4 godzin.

Wydalanie

Całkowity klirens sildenafilu wynosi 41 l/h, przy czym w fazie końcowej okres półtrwania wynosi 3-5 godziny. Sildenafil zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym, wydalany jest w postaci metabolitów, głównie z kałem (około 80% podanej dawki doustnej) oraz w mniejszym stopniu z moczem (około 13% podanej dawki doustnej).

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U zdrowych ochotników (w wieku ≥ 65 lat) stwierdzono zmniejszony klirens sildenafilu, co powodowało, że stężenie leku i jego czynnego metabolitu N-desmetylowego w osoczu było w przybliżeniu o 90% większe od obserwowanego u młodszych ochotników (18-45 lat). Z uwagi na zmieniający się z wiekiem stopień wiązania z białkami, stężenie wolnego sildenafilu 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 sildenafilu 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 $C_{\max}$ metabolitu N-desmetylowego zwiększały się odpowiednio o 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 sildenafilu zmniejszał się, co powodowało zwiększenie AUC i $C_{\max}$ sildenafilu 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%) metabolitu N-desmetylowego.

Niewydolność wątroby

U ochotników z łagodną i umiarkowaną marskością wątroby (A i B w skali Childa i Pugh), klirens sildenafilu ulegał zmniejszeniu, co powodowało zwiększenie AUC (o 84%) i $C_{\max}$ (o 47%) w porównaniu do tych wartości u osób w tym samym wieku bez zaburzeń czynności wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (C w skali Childa i Pugh) nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych sildenafilu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozrodczość, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Kroskarmeloza Sodowa
Hypromeloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna
Indygotyna, lak (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z: grubego przezroczystego PVC (pokrytego 60 gsm PVdC) oraz folią aluminiową w opakowaniu tekturowym.

Zawartość opakowania: 2, 4, 8, 12, 24 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być wprowadzane do obrotu.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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

Vitama S.A.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

8 NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20736

**9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

2012-11-08

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

2015-07-09