

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sildenafil Sandoz, 25 mg, lamelki rozpadające się w jamie ustnej
Sildenafil Sandoz, 50 mg, lamelki rozpadające się w jamie ustnej
Sildenafil Sandoz, 75 mg, lamelki rozpadające się w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sildenafil Sandoz, 25 mg
Każda lamelka rozpadająca się w jamie ustnej zawiera 25 mg syldenafilu (*Sildenafilum*) w postaci cytrynianu (35,1 mg).

Sildenafil Sandoz, 50 mg
Każda lamelka rozpadająca się w jamie ustnej zawiera 50 mg syldenafilu (*Sildenafilum*) w postaci cytrynianu (70,2 mg).

Sildenafil Sandoz, 75 mg
Każda lamelka rozpadająca się w jamie ustnej zawiera 75 mg syldenafilu (*Sildenafilum*) w postaci cytrynianu (105,4 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Lamelka rozpadająca się w jamie ustnej

Sildenafil Sandoz, 25 mg
Jasnoniebieski, prostokątny, elastyczny pasek (14 mm x 25 mm)

Sildenafil Sandoz, 50 mg
Jasnoniebieski, prostokątny, elastyczny pasek (28 mm x 25 mm)

Sildenafil Sandoz, 75 mg
Jasnoniebieski, prostokątny, elastyczny pasek (42 mm x 25 mm)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie mężczyzn z zaburzeniami wzwodu, które polegają na braku możliwości uzyskania lub utrzymania erekcji prącia wystarczającej do odbycia satysfakcjonującego stosunku seksualnego.

Do skutecznego działania produktu Sildenafil Sandoz konieczna jest stymulacja seksualna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dorosłych

Zalecana dawka wynosi 50 mg przyjmowane w razie potrzeby na około 1 godzinę przed planowaną aktywnością seksualną. W zależności od skuteczności i tolerancji leku dawkę można zwiększyć do

100 mg (można przyjąć jednocześnie dwie lamelki po 50 mg), bądź zmniejszyć do 25 mg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 100 mg. Zalecana częstość stosowania produktu leczniczego to jeden raz na dobę. Jeśli syldenafil przyjmowany jest podczas posiłku, początek działania może być opóźniony w porównaniu do przyjmowania produktu na czczo (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku (>65 lat)

Zmiana dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna.

Zaburzenia czynności nerek

Zalecenia dotyczące dawkowania opisane w punkcie „Stosowanie u dorosłych” dotyczą również pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (z klirensiem kreatyniny od 30 do 80 ml/min).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) klirens syldenafilu jest zmniejszony, dlatego należy rozważyć stosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji leku dawkę można zwiększyć do 50 mg, 75 mg i 100 mg (można przyjąć jednocześnie dwie lamelki po 50 mg), jeśli to konieczne.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (np. z marskością) klirens syldenafilu jest zmniejszony, dlatego należy rozważyć stosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji leku dawkę można zwiększyć do 50 mg, 75 mg i 100 mg (można przyjąć jednocześnie dwie lamelki po 50 mg), jeśli to konieczne.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Stosowanie syldenafilu nie jest wskazane u osób w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne leki

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

Stan pacjentów przyjmujących leki alfa-adrenolityczne powinien być stabilny przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem, co pozwoli zminimalizować możliwość wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego. Ponadto należy rozważyć rozpoczęcie stosowania syldenafilu od dawki 25 mg (patrz punkty 4.4. i 4.5).

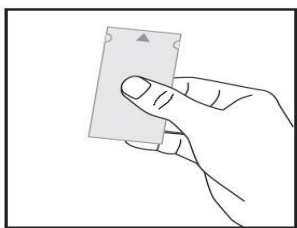
Sposób stosowania

Lamelki rozpadające się w jamie ustnej Sildenafil Sandoz przeznaczone są do stosowania doustnego. Można je popić wodą.

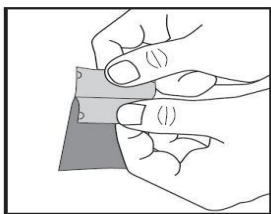
Instrukcja postępowania

Uwaga: Nie dotykać lamelki wilgotnymi rękami!

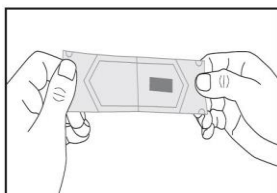
- a) Należy wziąć saszetkę, odszukać znak strzałki na jednym z jej krótszych boków i trzymać saszetkę tą stroną skierowaną do góry. Saszetka w tym miejscu nie jest sklejona.



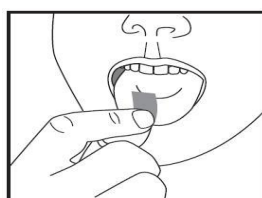
- b) Delikatnie rozdzielić obie części saszetki w miejscu oznaczonym strzałką. Teraz każdą część saszetki można trzymać między kciukiem i palcem wskazującym obu rąk.



- c) Delikatnie oddzielać obie części saszetki, pociągając je w przeciwnych kierunkach aż do momentu całkowitego rozdzielenia. Teraz widoczna jest lamelka umieszczona na jednej z rozdzielonych części saszetki.



- d) Lamelkę należy wyjąć z saszetki suchymi palcami i położyć ją bezpośrednio na języku. Rozpuści się tam szybko i będzie można ją łatwo połknąć.



4.3. Przeciwwskazania

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

Zgodnie ze znanym wpływem syldenafile na szlak tlenu azotu i cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) (patrz punkt 5.1) wykazano, że syldenafil zwiększa hipotensyjne działanie azotanów i dlatego jego jednoczesne stosowanie z lekami uwalniającymi tlenek azotu (takimi jak azotan amylu) lub azotanami w dowolnej postaci jest przeciwwskazane.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE5, w tym syldenafile, z lekami pobudzającymi cyklazę guanylową, takimi jak riociguat, jest przeciwwskazane, gdyż może prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).

Leków stosowanych w leczeniu zaburzeń wzrodu, w tym syldenafile, nie należy stosować u mężczyzn, u których aktywność seksualna nie jest zalecana (np. u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego, takimi jak niestabilna dławica piersiowa lub ciężka niewydolność serca).

Stosowanie syldenafile jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy utracili wzrok w jednym oku na skutek nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy - NAION), niezależnie od tego, czy miało to związek z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), patrz punkt 4.4.

Ze względu na brak badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania, syldenafil jest przeciwwskazany u pacjentów z następujących podgrup: z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z niedociśnieniem tętniczym (<90/50 mmHg), po niedawno przeżytym udarze mózgu lub zawale mięśnia sercowego oraz stwierdzonymi dziedzicznymi zaburzeniami degeneracyjnymi siatkówki, takimi jak retinopatia

barwnikowa (u niewielkiej części tych pacjentów występują genetyczne zaburzenia dotyczące fosfodiesteraz siatkówkowych).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu rozpoznania zaburzeń wzwodu oraz określenia ich możliwych przyczyn, przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego należy zebrać wywiad oraz zbadać pacjenta.

Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

Przed rozpoczęciem leczenia zaburzeń wzwodu lekarz powinien wziąć pod uwagę stan układu naczyniowo-sercowego pacjenta, gdyż z aktywnością seksualną wiąże się pewne ryzyko zaburzeń czynności serca. Sylденаfil ma właściwości rozszerzające naczynia krwionośne, powodujące niewielkie i przemijające zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 5.1). Przed przepisaniem syldenafilu lekarz powinien starannie rozważyć, czy ze względu na współistniejące choroby rozszerzenie naczyń krwionośnych, zwłaszcza w skojarzeniu z aktywnością seksualną, nie wpłynie ujemnie na stan pacjenta. Do pacjentów ze zwiększoną wrażliwością na leki rozszerzające naczynia krwionośne należą pacjenci ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (np. ze zwężeniem ujścia aorty, kardiomiopatią przerostową) lub pacjenci z rzadko występującym zespołem atrofii wielonarządowej, charakteryzującym się ciężkim zaburzeniem kontroli ciśnienia tętniczego krwi przez autonomiczny układ nerwowy.

Sylденаfil nasila hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 4.3).

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano ciężkie i pozostające w związku czasowym ze stosowaniem syldenafilu zdarzenia naczyniowo-sercowe, w tym zawał mięśnia sercowego, niestabilną dławicę piersiową, nagły zgon sercowy, komorowe zaburzenia rytmu serca, udar krwotoczny mózgu, przemijający napad niedokrwienności, nadciśnienie i niedociśnienie tętnicze powiązane czasowo z zastosowaniem syldenafilu. U większości (ale nie u wszystkich) z tych pacjentów istniały wcześniej stwierdzone czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Wiele zdarzeń występowało podczas lub wkrótce po stosunku płciowym, a kilka obserwowano wkrótce po zażyciu syldenafilu zanim doszło do aktywności seksualnej. Nie można określić, czy zdarzenia te były związane bezpośrednio z tymi czynnikami czy też z innymi czynnikami.

Priapizm

Leki stosowane w leczeniu zaburzeń wzwodu, w tym sylденаfil, należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi zniekształceniami prącia (takimi jak zakrzywienie prącia, zwłóknienie ciała jamistych lub choroba Peyroniego) lub u pacjentów z chorobami, które mogą sprzyjać wystąpieniu priapizmu (takimi jak niedokrwistość sierpowata, szpiczak mnogi lub białaczka).

W okresie po wprowadzeniu syldenafilu do obrotu opisywano przypadki przedłużonej erekcji i priapizmu. Jeśli wzwód utrzymuje się dłużej niż 4 godziny, pacjent powinien niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną. Niepodjęcie natychmiastowego leczenia może spowodować uszkodzenie tkanek penisa i trwałą utratę potencji.

Jednoczesne podawanie syldenafilu i innych inhibitorów PDE5 lub innych leków stosowanych w leczeniu zaburzeń wzwodu

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania syldenafilu z innymi inhibitorami PDE5, z zawierającymi syldenafil produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu nadciśnienia płucnego lub z innymi lekami stosowanymi w leczeniu zaburzeń wzwodu. Z tego względu takie leczenie skojarzone nie jest zalecane.

Wpływ na wzrok

Istnieją spontaniczne doniesienia o przypadkach zaburzeń widzenia związanych z przyjmowaniem syldenafilu i innych inhibitorów PDE5 (patrz punkt 4.8). W spontanicznych raportach oraz w badaniu obserwacyjnym opisywano przypadki rzadko występującej nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego, związanej z przyjmowaniem syldenafilu i innych inhibitorów PDE5 (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia

przerwali stosowanie syldenafile i niezwłocznie skonsultowali się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie z rytonawirem

Jednoczesne stosowanie syldenafile z rytonawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z lekami alfa-adrenolitycznymi

Należy zachować ostrożność, gdy syldenafil przyjmowany jest jednocześnie z alfa-adrenolitykami, gdyż tego typu terapia skojarzona może u niektórych podatnych osób prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5). Jest to najbardziej prawdopodobne w ciągu 4 godzin od przyjęcia syldenafile. W celu zminimalizowania ryzyka niedociśnienia ortostatycznego stan pacjenta przyjmującego leki alfa-adrenolityczne powinien być hemodynamicznie stabilny przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 25 mg syldenafile (patrz punkt 4.2). Ponadto lekarz powinien doradzić pacjentowi, co robić w przypadku wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego.

Wpływ na krwawienie

Badania z użyciem ludzkich płytek krwi wykazały, że syldenafil nasila przeciwagregacyjne działanie nitroprusydku sodu w warunkach *in vitro*. Brak informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafile u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub czynnym wrzodem trawiennym. Z tego względu syldenafil można stosować u tych pacjentów jedynie po starannym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści związanych z leczeniem.

Kobiety

Syldenafil nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

4.5 Interakcje z innymi lekami oraz inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na syldenafil

Badania in vitro

W metabolizmie syldenafile biorą udział głównie izoenzymy CYP3A4 (główny szlak metaboliczny) i CYP2C9 (poboczny szlak metaboliczny) układu cytochromu P450. Dlatego inhibitory i induktory tych izoenzymów mogą, odpowiednio, zmniejszać i zwiększać klirens syldenafile.

Badania in vivo

Analiza danych farmakokinetycznych z badań klinicznych wykazała zmniejszenie klirensu syldenafile w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, ertyromycyna, cymetydyna). Wprawdzie nie obserwowano zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych w przypadku jednoczesnego stosowania syldenafile i inhibitorów CYP3A4, u pacjentów stosujących jednocześnie te leki należy rozważyć podanie dawki początkowej 25 mg.

Jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy HIV rytonawiru (silnego inhibitora cytochromu P450) w stanie równowagi (500 mg dwa razy na dobę) z syldenafilem (w pojedynczej dawce 100 mg) powodowało zwiększenie o 300% (4-krotne) wartości C_{max} i zwiększenie o 1000% (11-krotne) wartości AUC syldenafile w osoczu. Po 24 godzinach stężenie syldenafile w osoczu nadal wynosiło około 200 ng/ml w porównaniu ze stężeniem 5 ng/ml po podaniu samego syldenafile. Dane te są zgodne z obserwowanym silnym wpływem rytonawiru na szeroki zakres substratów cytochromu P450. Syldenafil nie wpływał na farmakokinetykę rytonawiru. Na podstawie wyników badań farmakokinetycznych nie zaleca się jednoczesnego stosowania syldenafile z rytonawirem (patrz punkt 4.4) i pod żadnym warunkiem maksymalna dawka syldenafile w tym przypadku nie powinna być większa niż 25 mg w ciągu 48 godzin.

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

Po podaniu pojedynczej dawki syldenafile 100 mg z erytromycyną (umiarkowanym inhibitorem CYP3A4) w stanie równowagi (500 mg dwa razy na dobę przez 5 dni) obserwowano zwiększenie układowej ekspozycji na syldenafil (AUC) o 182%. U zdrowych ochotników płci męskiej nie obserwowano wpływu azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na wartość AUC, C_{max} , t_{max} , stałej eliminacji lub okres półtrwania syldenafile i jego głównego krążącego metabolitu. Cymetydyna w dawce 800 mg (inhibitor cytochromu P450, nieswoisty inhibitor CYP3A4), podawana z 50 mg syldenafile zdrowym ochotnikom powodowała zwiększenie stężenia syldenafile w osoczu o 56%.

Sok grejpfrutowy jest słabym inhibitorem metabolizmu w ścianie jelita z udziałem CYP3A4 i może powodować niewielkie zwiększenie stężenia syldenafile w osoczu.

Pojedyncze dawki leków zobojętniających (wodorotlenek magnezu lub wodorotlenek glinu) nie wpływały na dostępność biologiczną syldenafile.

Wprawdzie nie przeprowadzono specyficznych badań interakcji ze wszystkimi lekami, jednak analiza danych farmakokinetycznych wykazała brak wpływu na farmakokinetykę syldenafile jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP2C9 (takimi jak tolbutamid, warfaryna, fenytoina), inhibitorami CYP2D6 (takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), tiazydowymi i pokrewnymi lekami moczopędnymi, pętlowymi lekami moczopędnymi i lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, inhibitorami konwertazy angiotensyny, inhibitorami wapnia, antagonistami receptorów beta-adrenergicznych lub lekami pobudzającymi metabolizm z udziałem cytochromu P450 (takimi jak ryfampicyna, barbiturany). W badaniu z udziałem zdrowych mężczyzn jednoczesne podawanie antagonisty endoteliny, bozentanu (induktor CYP3A4 [umiarkowany], CYP2C9 i prawdopodobnie CYP2C19) w stanie stacjonarnym (125 mg dwa razy na dobę) i syldenafile w stanie stacjonarnym (80 mg trzy razy na dobę) powodowało zmniejszenie wartości AUC i C_{max} syldenafile odpowiednio o 62,6% i 55,4%. Dlatego można spodziewać się, że jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP3A4, takich jak ryfampina, spowoduje znaczniejsze zmniejszenie stężenie syldenafile w osoczu.

Nikorandyl jest hybrydowym połączeniem aktywatora kanału potasowego i azotanu. Ze względu na zawartość azotanu istnieje możliwość ciężkich interakcji z syldenafilem.

Wpływ syldenafile na inne produkty lecznicze

Badania in vitro

Syldenafil jest słabym inhibitorem izoenzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 cytochromu P450 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Przy założeniu, że największe stężenie syldenafile w osoczu po przyjęciu zaleconej dawki wynosi około $1 \mu M$, jest mało prawdopodobne, aby syldenafil zmieniał klirens substratów tych izoenzymów.

Brak danych dotyczących interakcji syldenafile i nieswoistych inhibitorów fosfodiesterazy, takich jak teofilina lub dipirydamol.

Badania in vivo

Zgodnie ze znanym wpływem na szlak tlenek azotu/cGMP (patrz punkt 5.1) wykazano, że syldenafil zwiększa hipotensyjne działanie azotanów i dlatego jego jednoczesne stosowanie z lekami uwalniającymi tlenek azotu lub azotanami w dowolnej postaci jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Riocyguat: Badania niekliniczne wykazały nasilone działanie obniżające ciśnienie krwi podczas 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 syldenafile, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie syldenafile pacjentom przyjmującym leki alfa-adrenolityczne może prowadzić u nielicznych, podatnych osób do objawowego niedociśnienia tętniczego. Jest to najbardziej prawdopodobne w ciągu 4 godzin od przyjęcia syldenafile (patrz punkty 4.2 i 4.4). W trzech specyficznych badaniach interakcji lekowych alfa-adrenolityk doksazosynę (4 mg i 8 mg)

oraz syldenafil (25 mg, 50 mg lub 100 mg) podawano jednocześnie pacjentom z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, ustabilizowanych w wyniku leczenia doksazosyną. W badanych populacjach obserwowano średnie dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej 7/7 mmHg, 9/5 mmHg i 8/4 mmHg, zaś w pozycji stojącej odpowiednio 6/6 mmHg, 11/4 mmHg i 4/5 mmHg. Gdy pacjentom ustabilizowanym w wyniku leczenia doksazosyną podawano jednocześnie syldenafil i doksazosynę, rzadko donoszono o przypadkach objawowego niedociśnienia ortostatycznego. W raportach tych opisywano zawroty głowy i uczucie pustki w głowie, ale nie omdlenia.

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

Syldenafil (50 mg) nie potęgował wydłużenia czasu krwawienia spowodowanego przez kwas acetylosalicylowy (150 mg).

Syldenafil (50 mg) nie zwiększał hipotensyjnego działania alkoholu u zdrowych ochotników przy średnich maksymalnych stężeniach alkoholu 80 mg/dl.

W porównaniu z placebo nie wykazano różnic w profilu działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących jednocześnie syldenafil i leki przeciwnadciśnieniowe należące do następujących klas: leki moczopędne, leki beta-adrenolityczne, inhibitory ACE, antagoniści angiotensyny II, leki przeciwnadciśnieniowe rozszerzające naczynia i działające ośrodkowo, leki blokujące neurony adrenergiczne, antagoniści wapnia i leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne. W swoistym badaniu interakcji, w którym pacjentom z nadciśnieniem tętniczym podawano syldenafil (100 mg) i amlodypinę, stwierdzano dodatkowe zmniejszenie skurczowego ciśnienia w pozycji leżącej o 8 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego o 7 mmHg. To dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego było podobne do obserwowanego przy podawaniu syldenafilu jako jedyne leku zdrowym ochotnikom (patrz punkt 5.1).

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Syldenafil nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży lub karmiących piersią. Nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych w badaniach wpływu na reprodukcję u szczurów i królików po doustnym podaniu syldenafilu. U zdrowych ochotników nie stwierdzono wpływu 100 mg syldenafilu podanych w jednorazowej dawce doustnej na ruchliwość plemników lub ich morfologię (patrz punkt 5.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Ze względu na doniesienia z badań klinicznych o występowaniu zawrotów głowy i zaburzeń widzenia, pacjenci powinni sprawdzić swoją reakcję po przyjęciu syldenafilu, zanim podejmą prowadzenie samochodu bądź obsługę urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa syldenafile oparto na danych z 74 kontrolowanych placebo badań klinicznych z podwójnie ślepa próbą, z udziałem 9570 pacjentów. W badaniach tych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy, zaczerwienienie, niestrawność, przekrwienie błony śluzowej nosa, zawroty głowy, nudności, uderzenia gorąca, zaburzenia widzenia, widzenie na niebiesko i niewyraźne widzenie.

Dane o działaniach niepożądanych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu były gromadzone przez ponad 10 lat. Ponieważ nie wszystkie działania niepożądane są zgłaszane podmiotowi odpowiedzialnemu i wprowadzane do bazy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, nie można wiarygodnie ustalić ich częstości.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli wymieniono wszystkie istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, które w badaniach klinicznych występowały częściej niż po zastosowaniu placebo. Działania te pogrupowano według klasyfikacji układów i narządów: występujące 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 $< 1/1000$).

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, które w kontrolowanych badaniach klinicznych występowały częściej niż w grupie otrzymującej placebo oraz istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, zgłaszane po dopuszczeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie błony śluzowej nosa	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Senność, niedoczulica	Udar naczyniowy mózgu, przemijający napad niedokrwienny, napady drgawek*, nawracające napady drgawek*, omdlenie
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia barwnego**, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie	Zaburzenia wydzielania łez***, ból oka, światłowstręt, fotopsja, przekrwienie oka, widzenie jaskrawe, zapalenie spojówek	Nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION)*, zamknięcie naczyń siatkówki*, krwotok do siatkówki,

				retinopatia miazdźcowa, zaburzenia siatkówki, jaskra, ubytki pola widzenia, podwójne widzenie, zmniejszona ostrość wzroku, krótkowzroczność, osłabienie siły wzroku, męty ciała szklistego, zaburzenia tęczówki, rozszerzenie żrenic, widzenie halo, obrzęk oka, zaburzenia oka, przekrwienie spojówki, podrażnienie oka, nieprawidłowe odczucie w oku, obrzęk powieki, odbarwienie twardówki
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szumy uszne	Głuchota
Zaburzenia serca			Tachykardia kołatanie serca	Nagły zgon sercowy*, zawał mięśnia sercowego, komorowe zaburzenia rytmu serca*, migotanie przedsionków, niestabilna dławica piersiowa
Zaburzenia naczyniowe		Zaczerwienienie, uderzenia gorąca	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Przekrwienie błony śluzowej nosa	Krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej zatok	Odczucie ucisku w gardle, obrzęk błony śluzowej nosa, suchość błony śluzowej nosa
Zaburzenia		Nudności,	Refluks	Niedoczulica jamy

żołądka i jelit		niestrawność	żołądkowo-przelykowy, cgoroba refluksowa, wymioty, Ból w nadbrzuszu, suchość błony śluzowej jamy ustnej	ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka	Zespół Stevensa-Johnsona (SJS)*, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (TEN)*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból mięśni, ból kończyn	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwiomocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Krwawienie z penisa, priapizm*, obecność krwi w nasieniu, przedłużony wzwód
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, odczucie gorąca	Drażliwość
Badania diagnostyczne			Przyspieszona czynność serca	

* Notowane tylko w okresie po wprowadzeniu syldenafile do obrotu.

** Zaburzenia widzenia barwnego: widzenie na zielono, widzenie przedmiotów bezbarwnych w kolorach, widzenie na niebiesko, widzenie na czerwono i widzenie na żółto.

*** Zaburzenia wydzielania łez: suchość oczu, zaburzenia łez i nasilone 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
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach u zdrowych ochotników, u których stosowano jednorazowe dawki do 800 mg, działania

niepożądane były podobne do obserwowanych po podaniu mniejszych dawek, ale większa była częstość ich występowania i nasilenie. Dawka 200 mg nie była bardziej skuteczna, ale zwiększała częstość występowania działań niepożądanych (ból głowy, uderzeń gorąca, zawrotów głowy, niestrawności, przekrwienia błony śluzowej nosa, zmian widzenia).

W razie przedawkowania należy zastosować standardowe leczenie podtrzymujące. Sylденаfil silnie wiąże się z białkami osocza i nie jest wydalany w moczu, dlatego przypuszcza się, że dializa nie przyspieszy klirensu leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach wzwodu.
Kod ATC: G04BE03.

Mechanizm działania

Sylденаfil jest doustnym lekiem, przeznaczonym do leczenia zaburzeń wzwodu. W naturalnych warunkach, tzn. w odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przywraca on zaburzony mechanizm wzwodu przez zwiększenie dopływu krwi do prącia.

Fizjologicznym mechanizmem odpowiedzialnym za wzwód jest uwalnianie tlenku azotu (NO) w ciałach jamistych w czasie pobudzenia seksualnego. Tlenek azotu aktywuje następnie enzym cyklazę guanylową, co powoduje zwiększenie stężenia cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) i powoduje rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych i umożliwia napływ krwi do prącia.

Sylденаfil jest silnym wybiórczym inhibitorem swoistej dla cGMP fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), która jest odpowiedzialna za rozkład cGMP w ciałach jamistych. Sylденаfil wywołuje wzwód przez swoje działanie obwodowe. Nie ma bezpośredniego działania zwiotczającego na izolowane ludzkie ciała jamiste, natomiast znacznie nasila rozkurczający wpływ tlenku azotu na tę tkankę. W czasie pobudzenia seksualnego, gdy dochodzi do aktywacji szlaku NO/cGMP, zahamowanie aktywności PDE5 przez syldenafil powoduje zwiększenie stężenia cGMP w ciałach jamistych. Z tego względu pobudzenie seksualne jest niezbędne, aby syldenafil mógł wywierać zamierzone korzystne działanie farmakologiczne.

Działania farmakodynamiczne

Badania *in vitro* wykazały, że syldenafil działa wybiórczo na izoenzym PDE5, biorący udział w mechanizmie erekcji. Wpływa na PDE5 silniej niż na inne znane fosfodiesterazy. Działa 10-krotnie bardziej wybiórczo niż na PDE6, izoenzym biorący udział w przekazywaniu bodźców świetlnych w siatkówce oka. Syldenafil stosowany w maksymalnych zalecanych dawkach działa na PDE5 80-krotnie bardziej wybiórczo niż na PDE1 i ponad 700-krotnie bardziej wybiórczo na PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. W szczególności syldenafil działa ponad 4000 razy bardziej wybiórczo na PDE5 niż na PDE3, izoenzym fosfodiesterazy swoistej względem cAMP, wpływającej na kurczliwość mięśnia sercowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dwa badania kliniczne zostały specjalnie zaprojektowane w celu oceny przedziału czasowego, w jakim syldenafil wywołuje erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne. W badaniu metodą pletyzmografii prącia (RigiScan) u pacjentów otrzymujących na czczo syldenafil 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 metodą RigiScan wykazano, że syldenafil po 4-5 godzinach po podaniu nadal mógł wywoływać erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne.

Syldenafil powoduje niewielkie i przemijające zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, które w większości przypadków nie ma znaczenia klinicznego. Średnie maksymalne zmniejszenie

skurczowego ciśnienia tętniczego (mierzonego w pozycji leżącej) po doustnej dawce 100 mg wynosiło 8,4 mmHg. Odpowiadająca mu zmiana ciśnienia rozkurczowego (w pozycji leżącej) wynosiła 5,5 mmHg. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi wiąże się z rozszerzającym naczyń krwionośne działaniem syldenafile, prawdopodobnie wynikającym ze zwiększenia stężenia cGMP w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych. Pojedyncze dawki syldenafile do 100 mg nie powodowały u zdrowych ochotników klinicznie istotnych zmian w zapisie EKG.

W badaniu wpływu na hemodynamikę pojedynczej doustnej dawki syldenafile 100 mg podanej 14 pacjentom z ciężką chorobą niedokrwienną serca (>70% zwężenia co najmniej jednej tętnicy wieńcowej) średnie ciśnienie skurczowe i rozkurczowe w spoczynku zmniejszało 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 i nie pogarszał przepływu krwi przez zwężone tętnice wieńcowe.

Wyniki kontrolowanego placebo badania wysiłkowego z podwójnie ślepą próbą, obejmującego 144 pacjentów z zaburzeniami wzroku i stabilną chorobą niedokrwienną serca, którzy systematycznie przyjmowali leki przeciwdławicowe (za wyjątkiem azotanów), wykazały brak istotnych klinicznie różnic między pacjentami przyjmującymi syldenafil i placebo w zakresie czasu wystąpienia objawów dławicy piersiowej.

U niektórych osób po 1 godzinie od podania syldenafile w dawce 100 mg, w teście rozróżniania barw Farnsworth-Munsella 100 stwierdzono niewielkie, przemijające odchylenia w rozróżnianiu kolorów (niebieskiego i zielonego). Działania tego nie obserwowano po upływie 2 godzin od podania dawki leku. Postulowanym 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 lub kontrastowość widzenia. W niewielkim, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem 9 pacjentów z udokumentowanymi wczesnymi, związanymi z wiekiem zmianami zwyrodnieniowymi siatkówki, syldenafil w pojedynczej dawce 100 mg nie wpływał istotnie na przeprowadzone testy okulistyczne (ostrość widzenia, siatkka Amslera, test rozróżniania kolorów symulujący światła uliczne, perymetr Humphreya oraz wrażliwość na światło).

Jednorazowa dawka 100 mg syldenafile nie powodowała u zdrowych ochotników zmian ruchliwości i morfologii plemników (patrz punkt 4.6).

Dalsze informacje z badań klinicznych

W badaniach klinicznych syldenafil stosowano u ponad 8000 pacjentów w wieku od 19 do 87 lat. Wzięły w nich udział następujące grupy pacjentów: osoby w podeszłym wieku (19,9%), pacjenci z nadciśnieniem tętniczym (30,9%), cukrzycą (20,3%), chorobą niedokrwienną serca (5,8%), hiperlipidemią (19,8%), po urazach rdzenia kręgowego (0,6%), z depresją (5,2%), po przebytej przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (3,7%), po radykalnej prostatektomii (3,3%). Z badań klinicznych zostały 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 z zastosowaniem stałej dawki leku poprawę erekcji zgłaszało 62% pacjentów przyjmujących dawkę 25 mg, 74% przyjmujących dawkę 50 mg oraz 82% przyjmujących dawkę 100 mg w porównaniu do 25% pacjentów, otrzymujących placebo. W kontrolowanych badaniach klinicznych częstość przerwania leczenia syldenofilem była mała i podobna do obserwowanej w grupie placebo. Odsetek pacjentów zgłaszających poprawę po zastosowaniu syldenafile we wszystkich badaniach klinicznych był następujący: pacjenci z zaburzeniami wzroku o podłożu psychogennym (84%), pacjenci z zaburzeniami wzroku z przyczyn mieszanych (77%), pacjenci z zaburzeniami wzroku o podłożu organicznym (68%), osoby 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 (ang. Transurethral Resection of Prostate, TURP) (61%), pacjenci po radykalnej prostatektomii (43%), pacjenci po urazie rdzenia

kręgowego (83%), pacjenci z depresją (75%). W długotrwałych badaniach bezpieczeństwo stosowania i skuteczność syldenafile utrzymywały się na stałym poziomie.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań syldenafile we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zaburzeń wzrodu. Patrz punkt 4.2 „Stosowanie u dzieci i młodzieży”.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Syldenafile jest szybko wchłaniany. Po podaniu doustnym na czczo maksymalne stężenia w surowicy występują po upływie 30 do 120 minut (mediana: 60 minut). Średnia bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi 41% (zakres od 25 do 63%). W zakresie zalecanych dawek (25-100 mg) wartości AUC i C_{max} syldenafile po podaniu doustnym zwiększają się proporcjonalnie do dawki.

Stosowanie syldenafile z pokarmem zmniejsza szybkość jego wchłaniania. Opóźnienie t_{max} wynosi 60 minut, a średnie zmniejszenie wartości C_{max} 29%.

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

Syldenafile jest metabolizowany przede wszystkim z udziałem izoenzymu CYP3A4 (głównie) i w mniejszym stopniu przez CYP2C9. Główny metabolit syldenafile powstaje w wyniku jego N-demetylacji. Wykazuje on podobną do syldenafile wybiórczość w stosunku do fosfodiesteraz. Działanie metabolitu na PDE5 określono *in vitro* na 50% siły działania leku macierzystego, natomiast jego stężenie w osoczu odpowiada 40% stężenia syldenafile. N-demetylowany metabolit syldenafile podlega dalszym przemianom; jego końcowy okres półtrwania wynosi około 4 godzin.

Wydalanie

Całkowity klirens ustrojowy syldenafile wynosi 41 l/godzinę, co daje okres półtrwania 3 do 5 godzin. Zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym syldenafile wydalany jest w postaci metabolitów głównie z kałem (około 80% dawki doustnej) oraz w mniejszym stopniu w moczu (około 13% dawki doustnej).

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U zdrowych ochotników (w wieku co najmniej 65 lat) stwierdzono zmniejszony klirens syldenafile, co powodowało, że stężenie leku i jego aktywnego N-demetylo metabolitu w osoczu było w przybliżeniu o 90% większe od obserwowanego u ochotników w młodszym wieku (18-45 lat).

Ze względu 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 lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 80 ml/min) farmakokinetyka syldenafile nie zmieniała się po podaniu pojedynczej dawki doustnej 50 mg. Średnie wartości AUC i C_{max} N-demetylo metabolitu zwiększały się odpowiednio do 126% i do 73% w porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku, z prawidłową czynnością nerek.

Jednak ze względu na dużą zmienność osobniczą różnice te nie były statystycznie istotne. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) klirens syldenafilu zmniejszał się, co powodowało zwiększenie wartości AUC i C_{max} syldenafilu odpowiednio o 100% i 88% w porównaniu do osób w tym samym wieku i bez niewydolności nerek. Ponadto znacząco zwiększały się wartości AUC (o 200%) i C_{max} (o 79%) N-demetylo metabolitu.

Zaburzenia czynności wątroby

U ochotników z lekką do umiarkowanej marskością wątroby (A i B wg Childa-Pugha) klirens syldenafilu zmniejszał się, co powodowało zwiększenie wartości AUC (o 84%) i C_{max} (o 47%) w porównaniu do tych wartości u osób w tym samym wieku bez zaburzeń czynności wątroby. Nie badano farmakokinetyki syldenafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropyloceluloza
Glicerol 85%
Sukraloza
Aromat miętowy (SYM 353592)
Lewomentol
Sodu chlorek
Aromat Contramarum forte (SYM 225023)
Indygotyna (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda lamelka pakowana jest w saszetkę PET/Aluminium/PE, w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 1, 2, 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24 lub 28 lamelek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sildenafil Sandoz, 25 mg	Pozwolenie nr 21298
Sildenafil Sandoz, 50 mg	Pozwolenie nr 21299
Sildenafil Sandoz, 75 mg	Pozwolenie nr 21300

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.07.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.06.2016