

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SILDEN, 50 mg, tabletki powlekane
SILDEN, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg lub 100 mg syldenafilu w postaci syldenafilu cytrynianu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki Silden 50 mg są okrągłe, dwustronnie wypukłe, powlekane, o średnicy 10 mm, koloru niebieskiego, bez zapachu.

Tabletki Silden 100 mg są podłużne, dwustronnie wypukłe, powlekane, z linią podziału po obu stronach, o długości 16 mm i szerokości 8 mm, koloru niebieskiego, bez zapachu.

Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

W celu skutecznego działania produktu leczniczego Silden niezbędna jest stymulacja seksualna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dorosłych

Zalecana dawka to 50 mg syldenafilu, przyjmowana w zależności od potrzeb około godzinę przed planowaną aktywnością seksualną.

W zależności od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego, dawkę można zwiększyć do 100 mg lub zmniejszyć do 25 mg. Maksymalna zalecana dawka to 100 mg. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Silden częściej niż raz na dobę. Jeśli produkt leczniczy Silden jest przyjmowany podczas posiłku, początek działania może być opóźniony w porównaniu do przyjęcia produktu leczniczego na czczo (patrz punkt 5.2).

Szczególne populacje pacjentów

Stosowanie u osób w wieku podeszłym

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w wieku podeszłym (≥ 65 lat).

Stosowanie u osób z zaburzeniami czynności nerek

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

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

Stosowanie u osób z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Syldenafil 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 syldenafilem (patrz punkt 4.4).

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

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

Ze względu na wpływ syldenafilu na przemiany metaboliczne, w których biorą udział tlenek azotu i cykliczny guanozynomonofosforan (cGMP) (patrz punkt 5.1) nasila on hipotensyjne działanie azotanów. Przeciwwskazane jest zatem równoczesne stosowanie syldenafilu z lekami uwalniającymi tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci.

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

Produkt leczniczy Silden jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku niezwiązanej z zapaleniem tętnic przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. Non-arteritic Anterior Ischaemic Optic Neuropathy, NAION) niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5 (patrz punkt 4.4).

Nie badano bezpieczeństwa stosowania syldenafilu w następujących grupach pacjentów: pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, hipotonią (ciśnienie krwi <90/50 mmHg), po niedawno przeżytym udarze mózgu lub zawale mięśnia sercowego, oraz ze stwierdzonymi dziedzicznymi zmianami degeneracyjnymi siatkówki, takimi jak *retinitis pigmentosa* (część tych pacjentów ma genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości fosfodiesterazy siatkówki). Stosowanie syldenafilu u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed zastosowaniem leczenia farmakologicznego, należy przeprowadzić badanie podmiotowe i przedmiotowe pacjenta, w celu rozpoznania zaburzenia erekcji i określenia jego przyczyn.

Sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka

Ponieważ z aktywnością seksualną wiąże się ryzyko zaburzeń czynności układu krążenia, przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji zalecana jest ocena stanu układu sercowo-naczyniowego pacjenta. Syldenafil, wykazując właściwość rozszerzania naczyń krwionośnych powoduje niewielkie, przemijające obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1). Przed przepisaniem syldenafilu lekarz powinien ocenić, czy pacjent może być podatny na działanie rozszerzające naczynia krwionośne, szczególnie w czasie aktywności seksualnej. Zwiększoną wrażliwość na środki rozszerzające naczynia krwionośne wykazują pacjenci z utrudnieniem odpływu krwi z lewej komory serca (np. zwężeniem ujścia aorty czy kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu) oraz z rzadkim zespołem atrofii wielonarządowej, charakteryzującym się silnym zaburzeniem kontroli ciśnienia tętniczego krwi przez autonomiczny układ nerwowy.

Silden nasila hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki, związanych z czasem stosowania produktu leczniczego Silden, ciężkich zaburzeń czynności układu sercowo - naczyniowego, takich jak zawał mięśnia sercowego, niestabilna dusznica bolesna, nagły zgon sercowy, niemiarowość komorowa, krwotok mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienności, nadciśnienie czy niedociśnienie. Większość z tych pacjentów, u których wystąpiły powyższe zaburzenia, należała do grupy z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Wiele działań niepożądanych wystąpiło w czasie stosunku seksualnego lub wkrótce po jego zakończeniu. W pojedynczych przypadkach byli to pacjenci, u których powyższe zaburzenia wystąpiły wkrótce po zastosowaniu produktu leczniczego Silden zanim doszło do aktywności seksualnej. Nie jest możliwe jednoznaczne określenie zależności pomiędzy powyższymi zdarzeniami a czynnikami, które je mogły wywołać.

Priapizm

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

Jednoczesne stosowanie z innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji

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

Zaburzenia widzenia

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

Jednoczesne stosowanie z rytonawirem

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

Jednoczesne stosowanie z lekami α -adrenolitycznymi

Należy zachować ostrożność przy podawaniu syldenafilu pacjentom przyjmującym leki α -adrenolityczne, ponieważ jednoczesne ich stosowanie, może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych,

podatnych chorych (patrz punkt 4.5). Najczęściej występuje to w ciągu 4 godzin od podania syldenafilu. W celu zmniejszenia ryzyka niedociśnienia ortostatycznego, stan pacjenta przyjmującego leki α -adrenolityczne powinien być hemodynamicznie stabilny przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Należy rozważyć rozpoczęcie terapii od dawki 25 mg syldenafilu (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 syldenafil nasila przeciwaagregacyjne działanie nitroprusydku sodu. Nie ma informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafilu u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub czynną chorobą wrzodową. Dlatego u tych pacjentów syldenafil należy stosować jedynie po dokładnym rozważeniu możliwych korzyści do ryzyka.

Produkt leczniczy Silden zawiera laktozę jednowodną. Produkt 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 Silden nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie syldenafilu

Badania in vitro

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

Badania in vivo

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

Jednoczesne zastosowanie rytonawiru, inhibitora proteazy HIV będącego bardzo silnym inhibitorem P₄₅₀, w stanie równowagi (500 mg 2 razy na dobę) z syldenafilem (w pojedynczej dawce 100 mg), powodowało o zwiększenie C_{max} syldenafilu o 300% (4-krotny wzrost) i wzrost AUC syldenafilu w surowicy o 1000% (11-krotne zwiększenie). Po upływie 24 godzin stężenie syldenafilu w surowicy wynosiło wciąż ok. 200 ng/ml w porównaniu ze stężeniem ok. 5 ng/ml po podaniu samego syldenafilu. Wyniki te są zgodne z wpływem rytonawiru na układ enzymatyczny cytochromu P₄₅₀. Syldenafil nie wpływał na parametry farmakokinetyczne rytonawiru. Na podstawie powyższych danych farmakokinetycznych nie zaleca się jednoczesnego stosowania syldenafilu i rytonawiru (patrz punkt 4.4). Maksymalna dawka syldenafilu nie powinna przekroczyć w tych warunkach 25 mg w ciągu 48 godzin.

Jednoczesne zastosowanie sakwinawiru, inhibitora proteazy HIV, będącego inhibitorem CYP3A4 w stanie równowagi (1200 mg 3 razy na dobę) z syldenafilem (pojedyncza dawka 100 mg), powodowało zwiększenie C_{max} syldenafilu o 140% i wzrost AUC syldenafilu o 210%. Syldenafil nie wpływał na parametry farmakokinetyczne sakwinawiru (patrz punkt 4.2). Można spodziewać się, że zastosowanie silniejszych inhibitorów CYP3A4, takich jak ketokonazol i itrakonazol, mogłoby wywierać silniejszy wpływ.

Podanie jednorazowej dawki 100 mg syldenafilu jednocześnie z erytromycyną, swoistym inhibitorem CYP3A4, w stanie równowagi (500 mg 2 razy na dobę przez 5 dni), powodowało zwiększenie AUC syldenafilu o 182%. W badaniach u zdrowych mężczyzn, ochotników, nie wykazano wpływu stosowania

azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC, C_{max} , t_{max} , stałą eliminacji i okres półtrwania syldenafilu oraz jego głównych krążących metabolitów. Zastosowanie cymetydyny w dawce 800 mg (będącej inhibitorem cytochromu P₄₅₀ i nieswoistym inhibitorem CYP3A4) u zdrowych ochotników jednocześnie z syldenafilem (50 mg) powodowało zwiększenie stężenia syldenafilu w surowicy o 56%.

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

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących swoistych interakcji syldenafilu ze wszystkimi produktami leczniczymi. Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych nie wykazała jednak wpływu na farmakokinetykę syldenafilu podczas jednoczesnego stosowania 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, antagonistów wapnia, leków beta-adrenolitycznych czy indukujących enzymy układu CYP₄₅₀ (takich jak ryfampicyna, barbiturany).

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

Wpływ syldenafilu na inne produkty lecznicze

Badania in vitro

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

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

Badania in vivo

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

Jednoczesne podawanie syldenafilu pacjentom przyjmującym leki α -adrenolityczne może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych chorych. Najczęściej występuje to w ciągu 4 godzin od podania syldenafilu (patrz punkty 4.2 i 4.4). W trzech specyficznych badaniach dotyczących interakcji międzylekowych, lek α -adrenolityczny doksazosyna (4 mg i 8 mg) i syldenafil (25 mg, 50 mg i 100 mg) były jednocześnie podawane pacjentom z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. Benign prostatic hyperplasia, BPH), ustabilizowanych w wyniku leczenia doksazosyną. W badanych populacjach średnie dodatkowe obniżenie wartości ciśnienia krwi w pozycji leżącej wyniosło 7/7 mmHg, 9/5 mmHg i 8/4 mmHg, a średnie dodatkowe obniżenie wartości ciśnienia krwi w pozycji stojącej wyniosło odpowiednio 6/6 mmHg, 11/4 mmHg i 4/5 mmHg. W trakcie jednoczesnego podawania syldenafilu i doksazosyny pacjentom uprzednio ustabilizowanym w wyniku leczenia doksazosyną w nielicznych przypadkach występowały objawy niedociśnienia ortostatycznego. Obejmowały one zawroty głowy oraz zamroczenie, ale nie dochodziło do omdleń.

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

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

acetylosalicylowego (150 mg).

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Silden nie jest przeznaczony do stosowania przez kobiety.

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

Płodność

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

Po podaniu jednorazowej doustnej dawki 100 mg syldenafilu 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 i obsługiwanie maszyn.

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

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa produktu Silden oparto na danych dotyczących 8691 pacjentów, którzy otrzymywali go zgodnie z zaleconym schematem dawkowania w 67 badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Działania niepożądane najczęściej zgłaszane przez pacjentów przyjmujących syldenafil w badaniach klinicznych to: ból głowy, uderzenia gorąca, niestrawność, zaburzenia widzenia, niedrożność nosa, zawroty głowy oraz zaburzenia widzenia barwnego.

Dane dotyczące działań niepożądanych, gromadzone w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu dotyczą okresu ponad 9 lat. Ponieważ nie wszystkie działania niepożądane są zgłaszane do podmiotu odpowiedzialnego i wprowadzane do bazy

danych dotyczących bezpieczeństwa, 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 występowania analogicznych zdarzeń u pacjentów przyjmujących placebo w badaniach klinicznych. Działania te pogrupowano ze względu na układy i narządy, w obrębie których je stwierdzano, i częstości ich występowania (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)).

Dodatkowo, istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, które miały miejsce po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu, wymieniono jako działania niepożądane o nieznannej 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 zgłaszane z częstością większą niż u pacjentów przyjmujących placebo w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, zgłaszane po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo Często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy	senność, niedoczulica	udar naczyniowy mózgu, omdlenie	przemijający napad niedokrwienny, drgawki, drgawki nawracające
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia, zaburzenia widzenia barwnego	zaburzenia spojówek, zaburzenia oka, zaburzenia łzawienia inne zaburzenia oka		nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION), zamknięcie naczyń siatkówki, ubytki pola widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum w uszach	utrata słuchu	
Zaburzenia serca			kołatanie serca, tachykardia	zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków	komorowe zaburzenia rytmu, dusznica bolesna niestabilna, nagły zgon sercowy

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo Często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe		uderzenia gorąca		nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		uczucie zatkanego nosa		krwawienie z nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit		niestrawność	wymioty, nudności, suchość w jamie ustnej		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wysypka skórna		zespół Stevena-Johnsona (ang. Steven Johnson Syndrome, SJS), martwica toksyczna naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			bóle mięśniowe		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			krwiomocz		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			krw w spermie, krwawienie z prącia		priapizm, przedłużona erekcja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			bóle w klatce piersiowej, zmęczenie		
Badania diagnostyczne			przyspieszenie akcji 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.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji, kod ATC: G04BE03.

Mechanizm działania

Syldenafil jest przeznaczony do stosowania doustnego w leczeniu zaburzeń erekcji. W naturalnych warunkach, tj. seksualnej odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przywraca on zaburzony mechanizm erekcji poprzez zwiększenie dopływu krwi do prącia.

Fizjologicznym mechanizmem odpowiedzialnym za erekcję prącia jest uwalnianie tlenku azotu (NO) w ciałach jamistych w czasie pobudzenia seksualnego. Następnie tlenek azotu aktywuje enzym cyklazę guanylową, co zwiększa stężenie 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, która jest odpowiedzialna za rozkład cGMP w ciałach jamistych. Syldenafil wywołuje erekcję poprzez swoje działanie obwodowe. Syldenafil nie wykazuje bezpośredniego działania zwiotczającego na izolowane ludzkie ciała jamiste, natomiast znacznie nasila rozkurczający wpływ NO na tę tkankę. Podczas pobudzenia seksualnego, gdy dochodzi do aktywacji przemian metabolicznych, w których biorą udział tlenek azotu i cGMP, zahamowanie aktywności PDE5 przez syldenafil powoduje zwiększenie stężenia cGMP w ciałach jamistych. Dlatego pobudzenie seksualne jest konieczne, aby syldenafil mógł wywierać zamierzone, korzystne działanie farmakologiczne.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Aby ocenić przedział czasowy, w jakim syldenafil wywołuje erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przeprowadzono dwa badania kliniczne. W badaniu metodą pletyzmografii prącia (RigiScan) u pacjentów otrzymujących syldenafil (będących na czczo) stwierdzono, że mediana czasu osiągnięcia erekcji

o szywności 60% (wystarczającej do odbycia stosunku płciowego) wynosił 25 minut (zakres od 12 do 37 minut). W innym badaniu przeprowadzonym metodą RigiScan wykazano, że syldenafil po 4-5 godzinach od podania nadal mógł wywoływać erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne.

Syldenafil powoduje niewielkie i przemijające obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, w większości przypadków bez istotnego znaczenia klinicznego. Średnie maksymalne obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (mierzonego w pozycji leżącej), po doustnej dawce 100 mg, wynosiło 8,4 mmHg. Odpowiadająca temu zmiana ciśnienia (w pozycji leżącej) wynosiła 5,5 mmHg. Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi wiąże się z rozszerzającym naczynia krwionośne działaniem syldenafilu, prawdopodobnie wynikającym ze zwiększenia stężenia cGMP w mięśniówce naczyń krwionośnych. Jednorazowe doustne dawki syldenafilu do 100 mg nie powodowały u zdrowych ochotników klinicznie istotnych zmian w zapisie EKG.

W badaniu dotyczącym wpływu na hemodynamikę pojedynczej dawki doustnej 100 mg podanej 14 pacjentom z ciężką chorobą niedokrwienną serca (ang. Coronary Artery Disease, 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 skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w tętnicy płucnej obniżyło się o 9%. Syldenafil nie wpływał na pojemność minutową serca, nie pogarszał przepływu krwi przez zwężone tętnice wieńcowe.

W badaniu wysiłkowym, kontrolowanym placebo, z podwójnie ślełą próbą z udziałem 144 pacjentów z zaburzeniami erekcji i przewlekłą stabilną dusznicą bolesną, przyjmujących regularnie leki przeciwdusznicy (za wyjątkiem azotanów), nie wykazano znaczących klinicznie różnic w czasie do wystąpienia objawów dusznicy bolesnej pomiędzy pacjentami przyjmującymi syldenafil i placebo.

U niektórych osób po 1 godzinie od podania dawki 100 mg syldenafilu stwierdzono za pomocą testu rozróżniania barw Farnsworth–Munsell’a 100 niewielkie i przejściowe utrudnienie rozróżniania barw (niebieskiej i zielonej). Działania tego nie obserwowano już po upływie 2 godzin od podania dawki. Uważa się, że mechanizmem odpowiedzialnym za zaburzenia w odróżnianiu barw jest zahamowanie aktywności izoenzymu PDE6, biorącego udział w kaskadzie przewodzenia bodźców świetlnych w siatkówce. Syldenafil nie wpływa na ostrość ani kontrastowość widzenia. W niewielkim badaniu klinicznym, kontrolowanym placebo (9 pacjentów) u pacjentów z udokumentowanymi wczesnymi, związanymi z wiekiem zmianami zwyrodnieniowymi plamki, syldenafil w pojedynczej dawce 100 mg nie wpływał istotnie na przeprowadzone testy okulistyczne (ostrość widzenia, siatka Amslera, test rozróżniania barw symulujący światła uliczne, perymetr Humphreya i wrażliwość na światło).

Po podaniu jednorazowej, doustnej dawki 100 mg syldenafilu u zdrowych ochotników nie stwierdzono zmian w ruchliwości i morfologii plemników (patrz punkt 4.6).

Dalsze informacje z badań klinicznych

W badaniach klinicznych syldenafil zastosowano u ponad 8000 pacjentów w wieku od 19 do 87 lat. Wzięły w nich udział następujące grupy pacjentów: pacjenci w podeszłym wieku (19,9%), z nadciśnieniem tętniczym (30,9%), cukrzycą (20,3%), chorobą niedokrwienną serca (5,8%), hiperlipidemią (19,8%), po urazach rdzenia kręgowego (0,6%), z depresją (5,2%), po przebytej przecewkowej 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 produktu leczniczego, poprawę erekcji stwierdzono u 62% pacjentów (dla dawki 25 mg), 74% (dla dawki 50 mg) oraz 82% (dla dawki 100 mg) w porównaniu do 25% pacjentów, u których zastosowano placebo. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że częstość przerwania terapii syldenafilem była mała i podobna do obserwowanej w grupie placebo. Biorąc pod uwagę wyniki wszystkich badań klinicznych, odsetek pacjentów zgłaszających poprawę po zastosowaniu syldenafilu był następujący w poszczególnych grupach: pacjenci z zaburzeniami erekcji o

podłożu psychogennym (84%), pacjenci z zaburzeniami erekcji o przyczynie mieszanej (77%), pacjenci z zaburzeniami erekcji o podłożu organicznym (68%), osoby w wieku podeszłym (67%), pacjenci z cukrzycą (59%), pacjenci z chorobą niedokrwienną serca (69%), pacjenci z nadciśnieniem tętniczym (68%), pacjenci po przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (TURP) (61%), pacjenci po radykalnej prostatektomii (43%), pacjenci po urazie rdzenia kręgowego (83%), pacjenci z depresją (75%). W badaniach długookresowych, bezpieczeństwo i skuteczność syldenafile utrzymywały się na niezmiennym poziomie.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań syldenafile 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

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

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

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Osoby w wieku podeszłym

U zdrowych ochotników (w wieku ≥ 65 lat) stwierdzono zmniejszony klirens syldenafile, co powodowało, że stężenie produktu leczniczego i jego aktywnego N-demetylo metabolitu w osoczu było w przybliżeniu o 90% większe od obserwowanego u ochotników w młodszym wieku (18 - 45 lat). Z uwagi na zmieniający się z wiekiem stopień wiązania z białkami, stężenie wolnego syldenafile w osoczu zwiększyło się w przybliżeniu o 40%.

Zaburzenia czynności nerek

U ochotników z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min) farmakokinetyka syldenafile po zastosowaniu jednorazowej dawki doustnej 50 mg nie zmieniła się. W porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku, bez współistniejących zaburzeń czynności nerek, średnie wartości AUC i C_{max} N-demetylo metabolitu zwiększały się odpowiednio 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 syldenafile zmniejszał się, co powodowało wzrost AUC i C_{max} syldenafile odpowiednio o 100% i 88% w porównaniu do osób w tym samym wieku i bez niewydolności nerek. Znamienne zwiększały się ponadto wartości AUC (o 79%) i C_{max} (o 200%) N-demetylo metabolitu.

Zaburzenia czynności wątroby

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

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

laktoza jednowodna
powidon K25
kroskarmeloza sodowa
celuloza mikrokrystaliczna
celuloza mikrokrystaliczna krzemowana
sodu stearylofumaratan

Otoczka tabletki:

hypromeloza
dwutlenek tytanu (E171).
makrogol 6000
talk
glicerol
błękit brylantowy FCF (E133)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 lub 4 tabletki powlekane
Blister z PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sopharma Warszawa Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 136, 02-305 Warszawa, Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22003; 22004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22003: 22/07/2014; 22004: 22/07/2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.05.2016