

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Silcontrol 25 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Silcontrol 25 mg, tabletki powlekane.

Każda tabletkę zawiera cytrynian sildenafilu będący odpowiednikiem 25 mg sildenafilu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki powlekane Silcontrol 25 mg są podłużne, niebieskie, oznaczone napisem "25".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Sildenafil jest wskazany do stosowania u dorosłych mężczyzn z zaburzeniami erekcji, czyli niezdolnością uzyskania lub utrzymania erekcji prężą wystarczającą do odbycia stosunku płciowego.

W celu skutecznego działania preparatu Silcontrol niezbędna jest stymulacja seksualna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dorosłych

Zalecaną dawką jest 50 mg sildenafilu przyjmowane 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 wynosi 100 mg. Nie zaleca się stosowania preparatu Silcontrol częściej niż raz na dobę. Jeżeli preparat Silcontrol jest przyjmowany podczas posiłku, początek działania leku może być opóźniony w porównaniu do przyjęcia leku na czczo (patrz punkt 5.2).

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), ze względu na zmniejszony klirens sildenafilu 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).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Preparat Silcontrol 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 sydenafilem (patrz punkt 4.4).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego u pacjentów przyjmujących leki α -adrenolityczne stan takich pacjentów powinien być ustabilizowany przed rozpoczęciem leczenia sydenafilem. Dodatkowo należy rozważyć rozpoczęcie terapii od dawki 25 mg sydenafilu (patrz punkt 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 sydenafilu 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 sydenafilu z lekami uwalniającymi tlenek azotu (np. azotanem amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE5, w tym sydenafilu, i leków pobudzających cyklazę guanylową, takich jak riocyguat, jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).

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

Preparat Silcontrol jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku nietętnicznej 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 określono bezpieczeństwa stosowania sydenafilu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, hipotonią (ciśnienie krwi < 90/50 mm Hg), po niedawno przeżytym udarze lub zawale mięśnia sercowego oraz ze stwierdzonymi dziedzicznymi zmianami zwyrodnieniowymi siatkówki, takimi jak *retinitis pigmentosa* (niewielka część tych pacjentów ma genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości fosfodiesterazy siatkówki). Stosowanie sydenafilu 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 wystąpienia zaburzeń czynności układu krążenia, przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji zalecana jest ocena stanu układu sercowo-naczyniowego pacjenta. Syldenafil, wykazując właściwość rozszerzania naczyń 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, szczególnie w czasie aktywności seksualnej. Zwiększoną wrażliwość na środki rozszerzające naczynia krwionośne wykazują pacjenci z lewokomorowym zaburzeniem odpływu krwi (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.

Silcontrol nasila hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu leku na rynek zgłaszano przypadki, związanych z czasem stosowania preparatu Silcontrol, ciężkich zaburzeń czynności układu sercowo-naczyniowego, takich jak zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, nagła śmierć sercowa, niemiarowość komorowa, krwotok z naczyń mózgowych, przemijający napad niedokrwienny, nadciśnienie czy niedociśnienie. Większość z tych pacjentów, u których wystąpiły powyższe zaburzenia, należała do grupy z czynnikami ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Wiele z tych działań niepożądanych wystąpiło w czasie stosunku seksualnego lub wkrótce po jego zakończeniu. W pojedynczych przypadkach byli to pacjenci, u których powyższe zaburzenia wystąpiły wkrótce po zastosowaniu preparatu Silcontrol zanim doszło do aktywności seksualnej. Nie jest możliwe jednoznaczne określenie zależności pomiędzy powyższymi zdarzeniami a czynnikami, które je mogły wywołać.

Priapizm

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

Po dopuszczeniu syldenafilu do obrotu zgłaszano przypadki przedłużonych erekcji i priapizmu. W przypadku erekcji utrzymującej się dłużej niż 4 godziny, pacjent powinien natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną. Jeśli priapizm nie będzie natychmiast leczony, może dojść do uszkodzenia tkanki prącia i trwałej utraty potencji.

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

Dotychczas nie zbadano bezpieczeństwa oraz skuteczności jednoczesnego stosowania syldenafilu z innymi inhibitorami PDE5, terapiami tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) z zastosowaniem syldenafilu (REVATIO) czy innymi metodami 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 syldenafilem i innych inhibitorów PDE5 (patrz punkt 4.8). Pacjenci należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek nagłych zaburzeń widzenia przerwał przyjmowanie preparatu Silcontrol i niezwłocznie skonsultował się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie z rytonawirem

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

Jednoczesne stosowanie z lekami α -adrenolitycznymi

Należy zachować ostrożność przy podawaniu syldenafilem pacjentom przyjmującym leki α -adrenolityczne, ponieważ jednoczesne stosowanie obu leków może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych chorych (patrz punkt 4.5). Najczęściej występuje to w ciągu 4 godzin od podania syldenafilem. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, stan pacjenta przyjmującego leki α -adrenolityczne powinien być hemodynamicznie stabilny przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Należy rozważyć rozpoczęcie terapii od 25 mg syldenafilem (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 przeciwagregacyjne działanie nitroprusydku sodu. Nie ma informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafilem u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub czynną chorobą wrzodową. U tych pacjentów syldenafil należy stosować jedynie po dokładnym rozważeniu możliwych korzyści i zagrożeń.

Kobiety

Lek Silcontrol nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na działanie syldenafilem

Badania in vitro:

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

Badania in vivo:

Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych uzyskanych z badań klinicznych wykazała zmniejszenie klirensu syldenafilem podczas jednoczesnego 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 syldenafilem 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 zwiększenie C_{max} syldenafilem o 300% (4-krotny wzrost) i wzrost AUC syldenafilem w surowicy o 1000% (11-krotne zwiększenie). Po upływie 24 godzin stężenie syldenafilem w surowicy wynosiło wciąż ok. 200 ng/ml w porównaniu ze stężeniem ok. 5 ng/ml po podaniu samego syldenafilem. 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 syldenafilem i rytonawiru (patrz punkt 4.4). Maksymalna dawka syldenafilem nie

powinna przekroczyć w tych warunkach 25 mg w ciągu 48 godzin.

Jednoczesne zastosowanie sakwinawiru (inhibitora proteazy HIV), będącego również 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, umiarkowanym 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 dziennie 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 (tlenek magnezu, tlenek glinu) nie wpływały na dostępność biologiczną syldenafilu.

Nie przeprowadzono badań dotyczących swoistych interakcji syldenafilu ze wszystkimi środkami farmaceutycznymi. 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, trójpięścieniowe leki przeciwdepresyjne), tiazydowych leków moczopędnych i leków pokrewnych, diuretyków pętlowych i oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów kanału wapniowego, leków beta-adrenolitycznych czy indukujących enzymy układu CYP450 (takich jak ryfampicyna, barbiturany). W badaniu z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej, równoczesne podawanie antagonisty endoteliny – bozentanu (induktor CYP3A4 [umiarkowany], CYP2C9 oraz prawdopodobnie CYP2C19), w stanie stacjonarnym (125 mg dwa razy na dobę) z syldenafilem w stanie stacjonarnym (80 mg trzy razy na dobę), powodowało zmniejszenie wartości AUC syldenafilu o 62,6% i C_{max} syldenafilu o 55,4%. 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 poważne interakcje z syldenafilem.

Wpływ syldenafilu na inne produkty lecznicze

Badania in vitro:

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

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

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. Jednoczesne stosowanie syldenafilu i leków uwalniających tlenek azotu lub azotanów w jakiegokolwiek postaci jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Riocyguat: Badania przedkliniczne wykazały nasilone działanie obniżające ciśnienie krwi w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów PDE5 i riocyguatu. W badaniach klinicznych wykazano nasilenie działania hipotensyjnego inhibitorów PDE5 przez riocyguat. W badanej populacji nie wykazano korzystnego działania klinicznego takiego skojarzenia. Jednoczesne stosowanie riocyguatu i inhibitorów PDE5, w tym syldenafilu, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie syldenafilu pacjentom przyjmującym leki α -adrenolityczne może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych chorych. Najczęściej występuje to w ciągu 4 godzin od podania syldenafilu (patrz punkt 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 7/7mmHg, 9/5mmHg i 8/4mmHg, a średnie dodatkowe obniżenie wartości ciśnienia krwi w pozycji stojącej wyniosło odpowiednio 6/6mmHg, 11/4mmHg i 4/5mmHg. 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 hipotensyjnymi produktami leczniczymi: diuretykami, beta-adrenolitykami, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami angiotensyny II, przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi (działającymi rozszerzająco na naczynia i ośrodkowo), produktami leczniczymi blokującymi neurony adrenergiczne, antagonistami kanału wapniowego. 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 mm Hg. 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 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.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Preparat Silcontrol nie jest przeznaczony do stosowania przez kobiety.

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

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

Po podaniu jednorazowej doustnej dawki 100 mg syldenafileu 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 na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Dane dotyczące działań niepożądanych gromadzone w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po dopuszczeniu leku do obrotu dotyczą okresu ponad 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 wymieniono wszystkie istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, których częstość występowania przewyższała częstość występowania analogicznych zdarzeń u pacjentów przyjmujących placebo. Działania te pogrupowano ze względu na układy narządów, w obrębie których je stwierdzano, i częstość ich występowania (bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Tabela 1. Istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, których częstość występowania przewyższała częstość występowania analogicznych zdarzeń u pacjentów

przyjmujących placebo w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, które miały miejsce po dopuszczeniu leku do obrotu.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia barwnego**, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie	Zaburzenia łzawienia***, ból oczu, światłowstręt, fotopsja, przekrwienie oka, jaskrawe widzenie, zapalenie spojówek	Przednia niedokrwienne neuropatia nerwu wzrokowego niezwiązana z zapaleniem tętnic (NAION),* zamknięcie naczyń siatkówki*, krwotok siatkówkowy, retinopatia miażdżycowa, zaburzenia siatkówki, jaskra, ubytki pola widzenia, widzenie podwójne, zmniejszona ostrość widzenia, krótkowzroczność, nieomaga widzenia, zmętnienie ciała szklonego, zaburzenie tęczy, rozszerzenie źrenicy, widzenie obwódek wokół źródeł światła (ang. <i>halo vision</i>), obrzęk oka, obrzmienie oka, zaburzenia oka, przekrwienie spojówek, podrażnienie oka, nieprawidłowe odczucia we wnętrzu oka, obrzęk powieki, odbarwienie twardówki

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, szum w uszach	Utrata słuchu
Zaburzenia serca			Tachykardia, kołatania serca	Nagła śmierć sercowa*, zawał mięśnia sercowego, arytmia komorowa,* migotanie przedsionków, niestabilna dławica
Zaburzenia naczyniowe		Nagle zaczerwienienia uderzenia gorąca	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Uczucie zatkanego nosa	Krwawienie z nosa, zatkanie zatok	Uczucie ucisku w gardle, obrzęk nosa, suchość nosa
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, niestrawność	Choroba refluksowa przełyku, wymioty, , ból w górnej części jamy brzusznej, suchość w ustach	Niedoczulica jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka	Zespół Stevensa-Johnsona (ang. <i>Stevens Johnson Syndrome, SJS</i>)*, martwica toksyczna naskórka (ang. <i>Toxic Epidermal Necrolysis, TEN</i>)*

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥ 1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥ 1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1 000)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból mięśni, ból w kończynie	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwimocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Krwawienie z prącia, priapizm,* krwawa sperma, nasilona erekcja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, uczucie gorąca	Drażliwość
Badania diagnostyczne			Przyspieszona akcja serca	

*Zgłaszane tylko po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

** Zaburzenia widzenia barwnego: widzenie na zielono, chromatopsja, widzenie na niebiesko, widzenie na czerwono, widzenie na żółto.

*** Zaburzenia łzawienia: zespół suchego oka, zaburzenie łzawienia, zwiększone łzawienie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-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 podaniu mniejszych dawek, występowały one jednak z większą częstością i były bardziej nasilone. Zastosowanie dawki 200 mg nie powodowało większej skuteczności, natomiast częstość występowania działań

niepożądanych (ból głowy, uderzenia gorąca, zawroty głowy, dolegliwości dyspeptyczne, uczucie zatkanego nosa, zmiany widzenia) była zwiększona.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki urologiczne, leki stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji. Kod ATC: G04B E03.

Mechanizm działania

Syldenafil jest lekiem do stosowania doustnego, przeznaczonym do leczenia zaburzeń erekcji. W naturalnych warunkach, tzn. w odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przywraca on zaburzony mechanizm erekcji poprzez zwiększenie dopływu krwi do prącia.

Fizjologicznym mechanizmem odpowiedzialnym za erekcję prącia jest uwalnianie tlenu azotu w ciałach jamistych w czasie pobudzenia seksualnego. Tlenek azotu następnie aktywuje enzym cyklazę guanylową, co zwiększa poziom cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Powoduje to rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych i umożliwia napływ krwi do prącia.

Syldenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cGMP fosfodiesterazy typu 5. (PDE5), która jest odpowiedzialna za rozkład cGMP w ciałach jamistych. Syldenafil wywołuje erekcję poprzez swoje działanie obwodowe. Syldenafil nie wykazuje bezpośredniego działania zwiotczającego na izolowane ludzkie ciała jamiste, natomiast znacznie nasila rozkurczający wpływ tlenu azotu na tę tkankę. W czasie pobudzenia seksualnego, gdy dochodzi do aktywacji przemian metabolicznych, w których biorą udział tlenek azotu i cGMP, zahamowanie aktywności PDE5 przez syldenafil powoduje wzrost poziomu cGMP w ciałach jamistych. Pobudzenie seksualne jest, zatem niezbędne, aby syldenafil mógł wywierać zamierzone korzystne działanie farmakologiczne.

Działanie farmakodynamiczne

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Aby ocenić przedział czasowy, w jakim syldenafil wywołuje erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przeprowadzono dwa badania kliniczne. W badaniu metodą pletyzmografii penisa (RigiScan) u pacjentów otrzymujących syldenafil (będących na czczo) stwierdzono, że średni czas osiągnięcia erekcji o szytywności 60% (wystarczającej do odbycia stosunku płciowego) wynosił 25 minut (zakres od 12 do 37 minut). W innym badaniu przeprowadzonym metodą RigiScan wykazano, że syldenafil po 4-5 godzinach po podaniu nadal mógł wywoływać erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne.

Syldenafil powoduje niewielkie i przejściowe 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 mm Hg. Odpowiadająca temu zmiana ciśnienia rozkurczowego (w pozycji leżącej) wynosiła 5,5 mm Hg. Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi wiąże się z rozszerzającym naczynia krwionośne działaniem syldenafilu, prawdopodobnie wynikającym ze wzrostu stężenia cGMP

w mięśniówce naczyń krwionośnych. Jednorazowe dawki syldenafilu do 100 mg nie powodowały u zdrowych ochotników klinicznie istotnych zmian w zapisie EKG.

W badaniu wpływu na hemodynamikę pojedynczej doustnej dawki syldenafilu 100 mg podanej 14 pacjentom z ciężką chorobą niedokrwienną serca (CAD)($>70\%$ zwężenia, co najmniej jednej tętnicy wieńcowej) średnie ciśnienia skurczowe i rozkurczowe w spoczynku obniżyły się odpowiednio o 7% i 6% w porównaniu do wartości wyjściowych. Średnie ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej obniżyło się o 9%. Syldenafil nie wpływał na pojemność minutową serca, nie pogarszał przepływu krwi przez zwężone tętnice wieńcowe.

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

U niektórych osób godzinę po zastosowaniu dawki 100 mg leku, za pomocą testu rozróżniania barw Farnsworth-Munsell'a 100, stwierdzono niewielkie, przejściowe utrudnienie rozróżniania kolorów (niebieskiego/zielonego). Działania tego nie obserwowano już po upływie 2 godzin od przyjęcia leku. Postuluje się, że mechanizmem odpowiedzialnym za zaburzenia rozróżniania kolorów jest zahamowanie aktywności izoenzymu PDE6, biorącego udział w kaskadzie przewodzenia bodźca świetlnego w siatkówce. Syldenafil nie wpływa na ostrość ani kontrastowość widzenia.

W niewielkim badaniu klinicznym (9 pacjentów) kontrolowanym placebo u pacjentów z udokumentowanymi wczesnymi, związanymi z wiekiem zmianami zwyrodnieniowymi plamki, syldenafil w pojedynczej dawce 100 mg nie wpływał istotnie na przeprowadzone testy okulistyczne (ostrość widzenia, siatka Amslera, test rozróżniania kolorów symulujący światła uliczne, perymetr Humphreya oraz wrażliwość na światło).

Po podaniu jednorazowej 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 (19,8%), hiperlipidemią (19,8%), po urazach rdzenia kręgowego (0,6%), z depresją (5,2%), po przebytej przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (3,7%), po radykalnej prostatektomii (3,3%). Z badań klinicznych były wykluczone lub nie były wystarczająco reprezentowane następujące grupy pacjentów: pacjenci po zabiegach chirurgicznych w obrębie miednicy, po radioterapii, z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby oraz pacjenci z niektórymi chorobami układu krążenia (patrz punkt 4.3). W badaniach, w których zastosowano stałą dawkę leku, 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

cukrzyca (59%), pacjenci z chorobą niedokrwienną serca (69%), pacjenci z nadciśnieniem tętniczym (68%), pacjenci po przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (TURP) (61%), pacjenci po radykalnej prostatektomii (43%), pacjenci po urazie rdzenia kręgowego (83%), pacjenci z depresją (75%). W badaniach długookresowych, bezpieczeństwo i skuteczność syldenafilu utrzymywały się na nie zmienionym poziomie.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego referencyjnego produktu leczniczego zawierającego Syldenafil 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} syldenafilu zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Stosowanie syldenafilu podczas posiłku zmniejsza szybkość jego absorpcji; opóźnienie T_{max} syldenafilu wynosi 60 minut, a średnie zmniejszenie C_{max} - 29%.

Dystrybucja:

Średnia objętość dystrybucji syldenafilu w stanie stacjonarnym (V_d) wynosi 105 l, co wskazuje na przenikanie leku do tkanek. Po zastosowaniu pojedynczej dawki 100 mg, średnie maksymalne stężenie syldenafilu w osoczu wynosiło około 440 ng/ml (CV 40%). Ponieważ syldenafil i jego główny krążący N-demetylo metabolit wiążą się z białkami osocza w około 96%; powoduje to, że średnie maksymalne stężenie wolnej postaci syldenafilu 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 syldenafilu, 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 cytochromu P450, w tym przez jego izoenzym CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C9. Główny metabolit syldenafilu powstaje w wyniku jego N-demetylacji. Wykazuje on podobną do syldenafilu selektywność 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 syldenafilu. N-demetylo metabolit syldenafilu podlega dalszym przemianom. Jego ostateczny okres półtrwania wynosi około 4 godzin.

Eliminacja:

Całkowity klirens syldenafilu 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).

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych grupach pacjentów:

Osoby w wieku podeszłym:

U zdrowych ochotników (w wieku ≥ 65 lat) stwierdzono zmniejszony klirens syldenafilu, 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). Z uwagi na zmieniający się z wiekiem stopień wiązania z białkami, stężenie wolnego syldenafilu 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 syldenafilu po zastosowaniu jednorazowej dawki doustnej 50 mg nie zmieniła się. W porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku, bez współistniejących zaburzeń czynności nerek, średnie wartości AUC i C_{max} N-demetylo metabolitu zwiększały się odpowiednio do 126% i do 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 syldenafilu zmniejszył się, co powodowało wzrost AUC i C_{max} syldenafilu odpowiednio o 100% i 88% w porównaniu do osób w tym samym wieku i bez niewydolności nerek. Znamienne zwiększały się ponadto wartości AUC (o 200%) i C_{max} (o 79%) N-demetylo metabolitu.

Niewydolność wątroby:

U ochotników z łagodną i umiarkowaną marskością wątroby (A i B wg. Child-Pugh'a), klirens syldenafilu 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 syldenafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa

Otoczka:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000
Talk
Indygotyna (E 132), lak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres trwałości

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC /Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań tabletek powlekanych Silcontrol 25 mg: 2, 4.

Nie wszystkie wielkości opakowań są w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alvogen Malta Operations (ROW) Ltd.
Malta Life Sciences Park, Building 1, Level 4
Sir Temi Zammit Buildings
SGN 3000 San Gwann
Malta

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:

21241

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

<Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6.06.2013

<Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: {DD miesiąc RRRR}>

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1 grudnia 2017