

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yextor, 50 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

Yextor, 100 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 50 mg syldenafilu tworzącego się *in situ* z 70,24 mg syldenafilu cytrynianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 4,30 mg aspartamu  
140,915 mg laktozy jednowodnej

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 100 mg syldenafilu tworzącego się *in situ* z 140,48 mg syldenafilu cytrynianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 8,60 mg aspartamu  
281,83 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do rozgryzania i żucia.

50 mg: biała, trójkątna, obustronnie wypukła, tabletki z wytłoczonym napisem '50' po jednej stronie.

100 mg: biała trójkątna, obustronnie wypukła tabletki z wytłoczonym napisem '100' po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaburzeń erekcji u mężczyzn, polegających na niezdolności do uzyskania lub utrzymania wzwodu prącia w stopniu wystarczającym dla osiągnięcia satysfakcjonującego stosunku płciowego.

Warunkiem skuteczności produktu Yextor jest stymulacja seksualna.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

*Stosowanie u dorosłych:*

Zalecana dawka to 50 mg przyjmowana w zależności od potrzeb około godzinę przed aktywnością seksualną. Tabletkę należy rozgryźć i żuć przed połknięciem.

W zależności od skuteczności i działań niepożądanych dawkę leku można zwiększyć do 100 mg lub zmniejszyć do 25 mg. Maksymalna zalecana dawka to 100 mg. Maksymalna zalecana częstotliwość stosowania to jeden raz na dobę. Jeśli produkt Yextor jest przyjmowany podczas posiłku, początek działania leku może być opóźniony w porównaniu do przyjęcia leku na czczo (patrz punkt 5.2).

*Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:*

Dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane.

*Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:*

Zalecenia dotyczące dawkowania opisane w punkcie „Stosowanie u dorosłych” dotyczą także pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny = 30 do 80 ml/min).

Ze względu na zmniejszony klirens syldenafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji leku, dawka może być zwiększona do 50 mg lub 100 mg.

*Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:*

Ze względu na zmniejszony klirens syldenafilu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (np. z marskością wątroby) należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji leku, dawka może być zwiększona do 50 mg lub 100 mg.

*Dzieci i młodzież*

*Stosowanie u dzieci i młodzieży:*

Produkt Yextor nie jest wskazany dla osób w wieku poniżej 18 lat.

*Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze:*

U pacjentów stosujących jednocześnie inhibitory 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 zminimalizowania ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, stan pacjenta przyjmującego leki  $\alpha$ -adrenolityczne powinien być stabilny przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Dodatkowo należy rozważyć rozpoczęcie terapii od dawki 25 mg syldenafilu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

W związku ze znanym wpływem syldenafilu na przemiany metaboliczne, w których biorą udział tlenek azotu i cykliczny monofosforanu guanozyny - cGMP (patrz punkt 5.1), nasila on działanie hipotensyjne azotanów. Przeciwwskazane jest zatem równoczesne stosowanie syldenafilu z produktami uwalniającymi tlenek azotu (np. azotanem amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci.

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

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

Nie badano bezpieczeństwa stosowania syldenafile w następujących podgrupach pacjentów, w związku z czym jego stosowanie jest przeciwwskazane: ciężka niewydolność wątroby, hipotonia (ciśnienie krwi <90/50 mmHg), po niedawno przeżytym udarze lub zawale serca oraz ze stwierdzonymi dziedzicznymi zmianami degeneracyjnymi siatkówki, takimi jak zwyrodnienie barwnikowe siatkówki - *retinitis pigmentosa* (niewielka część tych pacjentów ma genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości fosfodiesterazy siatkówki).

#### 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.

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 wykazuje właściwości rozszerzania naczyń, co powoduje niewielkie i przemijające obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1). Przed przepisaniem syldenafile lekarz powinien uważnie 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 krwi przez układ autonomiczny.

Syldenafil nasila hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu produktu Yextor do obrotu zgłaszano przypadki związane z czasem stosowania produktu Yextor w zaburzeniach czynności układu sercowo-naczyniowego, takich jak zawał mięśnia sercowego, niestabilna dusznica bolesna, nagła śmierć sercowa, komorowe zaburzenia rytmu, krwotok mózgowy, przemijający napad niedokrwienny, nadciśnienie czy niedociśnienie. Większość, ale nie wszyscy z tych pacjentów należała do grupy z wcześniej istniejącymi czynnikami ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Wiele zaburzeń wystąpiło w czasie stosunku seksualnego lub wkrótce po jego zakończeniu, a w pojedynczych przypadkach zaburzenia te wystąpiły wkrótce po zastosowaniu produktu Yextor zanim doszło do aktywności seksualnej. Nie jest możliwe jednoznaczne określenie, czy powyższe zdarzenia są związane bezpośrednio z tymi czynnikami, czy też są one związane z innymi czynnikami.

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. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi lub białaczka).

Dotychczas nie zbadano bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania syldenafile z innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. W związku z powyższym nie zaleca się stosowania takich połączeń.

W związku z przyjmowaniem syldenafile i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano zaburzenia widzenia i przypadki nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego. Pacjentowi należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia przerwał przyjmowanie produktu Yextor i niezwłocznie skonsultował się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

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

Należy zachować ostrożność podczas podawania syldenafile pacjentom przyjmującym leki  $\alpha$ -adrenolityczne, ponieważ jednoczesne stosowanie obu leków może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych pacjentów (patrz punkt 4.5). Najczęściej występuje to w ciągu 4 godzin od podania syldenafile. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego,

stan pacjenta przyjmującego leki  $\alpha$ -adrenolityczne powinien być hemodynamicznie stabilny przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Należy rozważyć rozpoczęcie terapii od 25 mg syldenafilu (patrz punkt 4.2). Ponadto lekarz powinien poinformować pacjenta, co należy uczynić w razie wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego.

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

Produkt Yextor nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Zawiera aspartam, źródło fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla osób chorych na fenyloketonurię.

Zawiera laktozę. Lek nie powinien być podawany pacjentom z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, np.: galaktozemią.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### *Wpływ innych leków na działanie syldenafilu*

###### *Badania in vitro:*

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

###### *Badania in vivo:*

Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych uzyskanych z badań klinicznych wykazała zmniejszenie klirensu syldenafilu podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, erytromycyna, cymetydyna).

Pomimo, że u tych pacjentów nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych, w czasie jednoczesnego stosowania syldenafilu z inhibitorami CYP3A4 należy rozważyć stosowanie 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), spowodowało 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 również inhibitorem CYP3A4 w stanie równowagi (1200 mg 3 razy na dobę) z syldenafilem (pojedyncza dawka 100 mg), spowodowało 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), spowodowało zwiększenie AUC syldenafilu o 182%. W badaniach u zdrowych mężczyzn, ochotników, nie wykazano wpływu stosowania

azytromycyny (500 mg dziennie przez 3 dni) na AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , współczynnik 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 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 kanału wapniowego, 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 wynoszą około 1  $\mu M$  po zastosowaniu zalecanych dawek, jest mało prawdopodobne by lek Yextor 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 -NO / 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).

Jednoczesne podawanie syldenafilu pacjentom przyjmującym leki alfa-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 szczegółowych badaniach dotyczących interakcji międzylekowych lek alfa-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 6/6 mmHg, 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. Należały do nich zawroty głowy oraz zamroczenie, ale nie dochodziło do omdleń.

Nie wykazano istotnych interakcji podczas stosowania syldenafilem (50 mg) jednocześnie z metabolizowanymi przez CYP2C9 tolbutamidem (250 mg) lub 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 i u pacjentów stosujących placebo jednocześnie z następującymi lekami przeciwnadciśnieniowymi: lekami moczopędnymi, lekami beta-adrenolitycznymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami angiotensyny II, produktami przeciwnadciśnieniowymi (działającymi na naczynia i ośrodkowo), lekami blokującymi neurony adrenergiczne, antagonistami kanału wapniowego i lekami blokującymi receptory  $\alpha$  – adrenergiczne. W szczegółowym badaniu interakcji, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podczas jednoczesnego stosowania syldenafilem (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) wyniosło 7 mmHg. Wartości dodatkowego obniżenia ciśnienia krwi były podobne do obserwowanych po podaniu zdrowym ochotnikom samego syldenafilem (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**

Produkt Yextor nie jest przeznaczony do stosowania przez kobiety.

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na doniesienia z badań klinicznych nad syldenafilem o występowaniu zawrotów głowy i zaburzeniach widzenia, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na przyjęcie produktu Yextor zanim przystąpią do prowadzenia samochodu lub obsługi maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Profil bezpieczeństwa produktu Yextor oparto na danych dotyczących 8691 pacjentów, którzy otrzymywali go w zalecanych dawkach w tabletkach w 67 badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych przez pacjentów przyjmujących syldenafil w badaniach klinicznych należał ból głowy, uderzenia gorąca, niestrawność, zaburzenia widzenia, zatkały nos, zawroty głowy oraz zaburzenia widzenia barwnego.

Dane dotyczące działań niepożądanych syldenafilem w tabletkach 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.

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 i narządy oraz częstość ich występowania; bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ).

Dodatkowo, istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, które miały miejsce po dopuszczeniu leku do obrotu, wymieniono jako działania niepożądane o nieznanym częstości występowania.

W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości 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 sydenafilu w tabletkach kontrolowanych placebo oraz istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, które miały miejsce po dopuszczeniu leku do obrotu.**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Rzadko	reakcje nadwrażliwości
<b>Zaburzenie układu nerwowego</b>	
Bardzo często	ból głowy
Często	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
Niezbyt często	senność, niedoczulica
Rzadko	udar naczyniowy mózgu, omdlenie
Częstość nieznaną	przemijający napad niedokrwienny, drgawki, drgawki nawracające
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często	zaburzenia widzenia, zaburzenia widzenia barwnego
Niezbyt często	zaburzenia spojówek, zaburzenia oka, zaburzenia łzawienia, inne zaburzenia oka
Częstość nieznaną	Nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego, zamknięcie naczyń siatkówki, ubytki pola widzenia
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często	zawroty głowy pochodzenia obwodowego, szum w uszach
Rzadko	utrata słuchu*
<b>Zaburzenia naczyń</b>	

Często	nagłe zaczerwienienie twarzy
Rzadko	nadciśnienie, niedociśnienie

#### **Zaburzenia serca**

Niezbyt często	kołatanie serca, tachykardia
Rzadko	zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków

Częstość nieznana	arytmia komorowa, dusznica bolesna niestabilna, nagła śmierć sercowa
-------------------	--

#### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Często	uczucie zatkanego nosa
Rzadko	krwawienie z nosa

#### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Często	niestrawność
Niezbyt często	wymioty, nudności, suchość w ustach

#### **Zaburzenia skóry, tkanki podskórnej**

Niezbyt często	wysypka skórna
Częstość nieznana	zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczna naskórka

#### **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Niezbyt często	ból mięśniowy
----------------	---------------

#### **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

Częstość nieznana	priapizm, przedłużona erekcja
-------------------	-------------------------------

#### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Niezbyt często	ból w klatce piersiowej, zmęczenie
----------------	---------------------------------------

#### **Badania diagnostyczne**

Niezbyt często	przyspieszona akcja serca
----------------	---------------------------

\* Zaburzenia ucha: nagła utrata słuchu. Nagłe osłabienie słuchu lub jego całkowita utrata były zgłaszane w niewielkiej liczbie przypadków w badaniach rejestracyjnych i w badaniach klinicznych, w których stosowano wszystkie inhibitory PDE5, w tym syldenafil.

#### **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, u których stosowano jednorazowe dawki syldenafilu w tabletkach 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, nagłe zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, niestrawność, 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 stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji, **kod ATC:** G04B E03

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 monofosforanu guanozyny (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 tkankę. W czasie pobudzenia seksualnego, gdy dochodzi do aktywacji przemian metabolicznych, w których biorą udział NO 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.

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 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.

Aby ocenić przedział czasowy, w jakim syldenafil w tabletkach wywołuje erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przeprowadzono dwa badania kliniczne. W badaniu metodą pletyzmografii penisa (RigiScan) u pacjentów otrzymujących syldenafil na czczo stwierdzono, że średni czas 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 do 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 mmHg. Odpowiadająca temu zmiana ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej wynosiła 5,5 mmHg. To obniżenie ciśnienia krwi wiąże się z rozszerzającym naczynia krwionośne działaniem syldenafilu, prawdopodobnie wynikającym ze wzrostu poziomu cGMP w mięśniówce gładkiej naczyń krwionośnych. Jednorazowe doustne dawki syldenafilu w tabletkach do 100 mg nie powodowały u zdrowych ochotników klinicznie istotnych zmian w zapisie EKG.

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

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu wysiłkowym, w którym wzięło udział 144 pacjentów z zaburzeniami erekcji i stabilną chorobą niedokrwienną serca, którzy stale przyjmowali leki stosowane w leczeniu dusznicy bolesnej (za wyjątkiem azotanów) nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w zakresie czasu wystąpienia objawów dusznicy bolesnej pomiędzy pacjentami przyjmującymi syldenafil i placebo.

U niektórych osób godzinę po zastosowaniu dawki 100 mg leku, za pomocą testu rozróżniania barw Farnsworth-Munsella 100, stwierdzono niewielkie, przejściowe utrudnienie rozróżniania kolorów (niebieskiego/zielonego). Działania tego nie obserwowano już po upływie 2 godzin od przyjęcia leku. Uważa 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 doustnej dawki 100 mg syldenafile u zdrowych ochotników nie stwierdzono zmian w ruchliwości i morfologii plemników.

#### *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 przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (3,7%), po radykalnej prostatektomii (3,3%). Z badań klinicznych były wykluczone lub nie były wystarczająco reprezentowane następujące grupy pacjentów: pacjenci po zabiegach chirurgicznych w obrębie miednicy, po radioterapii, z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby oraz pacjenci z niektórymi chorobami układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 4.3).

W badaniach, w których zastosowano stałą dawkę leku, poprawę erekcji stwierdzono u 62% (25 mg), 74% (50 mg) i 82% (100 mg) pacjentów 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 syldenafile 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 (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.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Syldenafil jest wchłaniany szybko. Po podaniu doustnym na czczo, maksymalne stężenia w surowicy występują po 30 do 120 minutach (średnio 60 minut). Średnia całkowita biodostępność po zastosowaniu doustnym wynosi 41% (zakres wartości 25 do 63%).

Stosowanie syldenafilu podczas posiłku zmniejsza szybkość jego wchłaniania; średnie opóźnienie  $t_{max}$  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 do tkanek. Po zastosowaniu pojedynczej doustnej dawki 100 mg, średnie maksymalne stężenie syldenafilu w osoczu wynosi około 440 ng/ml ( $V_d$  40%). Ponieważ syldenafil (i jego główny krążący N-demetylo metabolit) wiąże się z białkami osocza w 96%, powoduje to, że średnie maksymalne stężenie wolnego syldenafilu w osoczu wynosi 18 ng/ml (38 nM). Stopień wiązania z białkami nie zależy od całkowitych stężeń leku.

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

### Metabolizm

Syldenafil jest metabolizowany przede wszystkim przez układ enzymów mikrosomalnych wątroby, w tym przez CYP3A4 (główna ścieżka) i CYP2C9 (ścieżka drugorzędna). Główny krążący metabolit syldenafilu powstaje w wyniku jego N-demetylacji.

Ten metabolit ma podobny do syldenafilu profil selektywności w stosunku do fosfodiesteraz. Działanie metabolitu na PDE5 określono *in vitro* na około 50% siły działania leku macierzystego. Stężenie w osoczu tego metabolitu odpowiada około 40% stężenia syldenafilu. N-demetylo metabolit podlega dalszym przemianom, jego okres półtrwania wynosi około 4 godziny.

### Eliminacja

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

### Liniowość lub nielineowość

W zakresie zalecanych dawek (25-100 mg) po podaniu doustnym syldenafilu, wartości AUC i  $C_{max}$  syldenafilu zwiększają się proporcjonalnie do dawki.

## Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

### *Osoby w wieku podeszłym:*

U zdrowych ochotników (w wieku 65 lat lub więcej) 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 do 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 łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny = 30 do 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 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 syldenafilu zmniejszał 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 79%) i  $C_{max}$  (o 200%) N-demetylo metabolitu.

*Niewydolność wątroby:*

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Polakrylina potasowa  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Laktoza jednowodna  
Powidon K-30  
Aspartam (E951)  
Kroskarmeloza sodowa  
Aromat miętowy (maltodekstryna, sól sodowa oktenylobursztynianu skrobiowego E1450, olejek miętowy)  
Magnezu stearynian  
Potasu wodorotlenek (do regulacji pH)  
Kwas solny (do regulacji pH)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z PVC/PCTFE/Aluminium.

Opakowania zawierające : 2, 4, 8, 12 tabletek do rozgryzania i żucia w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego**

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

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

TACTICA Pharmaceuticals Sp. z o.o., ul. Bankowa 4, 44-100 Gliwice

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

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

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