CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vilgendra, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 50 mg syldenafilu w postaci cytrynianu.
Substancja pomocnicza: 124,76 mg laktozy jednowodnej w jednej tabletce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki 50 mg są niebieskie, eliptyczne, obustronnie wypukłe, oznakowane „SL50” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaburzeń erekcji u mężczyzn, czyli niezdolności uzyskania lub utrzymania erekcji prącia wystarczającej do odbycia stosunku seksualnego.

Dla skutecznego działania produktu leczniczego Vilgendra konieczna jest stymulacja seksualna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Stosowanie u pacjentów dorosłych
Zalecana dawka to 50 mg syldenafilu. Należy ją przyjąć w zależności od potrzeb na około 1 godzinę przed planowaną aktywnością seksualną. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu, dawka może być zwiększona do 100 mg lub zmniejszona do 25 mg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 100 mg. Nie zaleca się stosowania syldenafilu częściej niż raz na dobę. Jeżeli produkt leczniczy Vilgendra jest zażywany podczas posiłku, początek działania może być opóźniony w porównaniu do przyjęcia na czczo (patrz punkt 5.2).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku
U osób w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek
Zalecenia dotyczące dawkowania opisane w punkcie „Stosowanie u dorosłych” odnoszą się do pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 – 80 ml/min).

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby
Ponieważ klirens syldenafilu jest zmniejszony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (np. marskość wątroby), należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu, dawka może być zwiększona do 50 mg lub 100 mg.

Stosowanie u dzieci i młodzieży
Produkt leczniczy Vilgendra nie jest wskazany do stosowania u osób w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze
U pacjentów stosujących jednocześnie inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.5), należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej 25 mg. Wyjątkiem jest rytonawir, którego nie należy stosować jednocześnie z syldenafilem (patrz punkt 4.4).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, stan pacjenta przyjmującego leki α-adrenolityczne powinien być stabilny przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Ponadto, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia syldenafilem od dawki 25 mg (patrz punkty 4.4 oraz 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ze względu na wpływ syldenafilu na przemiany metaboliczne tlenku azotu i cyklicznego monofosofranu guanozyny (cGMP) (patrz punkt 5.1), nasila on hipotensyjne działanie azotanów. Dlatego, jednoczesne podawanie syldenafilu z donorami tlenku azotu (np. azotynem amylu) lub azotanami w innych postaciach jest przeciwwskazane.

Nie należy stosować preparatów przeznaczonych do leczenia zaburzeń erekcji u pacjentów, u których aktywność seksualna nie jest zalecana (np. u pacjentów z ciężkimi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, jak niestabilna dusznica bolesna lub ciężka niewydolność serca).

Lek Vilgendra jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy utracili zdolność widzenia jednym okiem w wyniku nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION, ang. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy), niezależnie od tego, czy miało to związek, czy też nie, z wcześniejszą ekspozycją na inhibitory PDE5 (patrz punkt 4.4).

Nie badano bezpieczeństwa syldenafilu w następujących podgrupach pacjentów: ciężkie zaburzenia czynności wątroby, niedociśnienie tętnicze krwi (ciśnienie tętnicze krwi <90/50 mm Hg), niedawno przebyty zawał serca lub udar mózgu oraz dziedziczne choroby zwyrodnieniowe siatkówki, takie jak *retinitis pigmentosa* (niewielka 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 rozpoczęciem leczenia farmakologicznego należy przeprowadzić badanie podmiotowe i przedmiotowe, w celu zdiagnozowania zaburzeń erekcji i określenia potencjalnych przyczyn choroby. Ponieważ z aktywnością seksualną wiąże się pewne ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności układu krążenia, przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji lekarz powinien ocenić stan układu sercowo-naczyniowego pacjenta. Syldenafil rozszerza naczynia krwionośne, co powoduje łagodne i przejściowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 5.1). Przed zaleceniem syldenafilu lekarz powinien starannie ocenić, czy dany pacjent, w danych warunkach, może być podatny na działanie niepożądane polegające na rozszerzeniu naczyń, zwłaszcza podczas aktywności seksualnej. Pacjenci ze zwiększoną wrażliwością na preparaty rozszerzające naczynia krwionośne to pacjenci ze zwężeniem odpływu z lewej komory serca (np. ze zwężeniem zastawki aorty, kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu) lub pacjenci z rzadkim zespołem atrofii wielonarządowej, charakteryzującym się znacznym zaburzeniem kontroli ciśnienia krwi przez autonomiczny układ nerwowy.

Syldenafil nasila działanie hipotensyjne azotanów (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano u pacjentów ciężkie zdarzenia sercowo–naczyniowe, takie jak: zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, nagły zgon sercowy, komorowe zaburzenia rytmu, krwotok mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienny, nadciśnienie i niedociśnienie, powiązane czasowo ze stosowaniem syldenafilu.
Większość z pacjentów, u których wystąpiły powyższe zaburzenia, miała czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.Wiele wymienionych działań niepożądanych wystąpiło w czasie stosunku seksualnego lub wkrótce po jego zakończeniu. W pojedynczych przypadkach powyższe zaburzenia wystąpiły u pacjentów wkrótce po zastosowaniu syldenafilu, zanim doszło do aktywności seksualnej. Jednoznaczne określenie zależności pomiędzy tymi zdarzeniami a czynnikami, które je mogły wywołać nie jest możliwe.

Produkty stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji, w tym syldenafil, należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi deformacjami prącia (takimi jak zagięcie, zwłóknienie ciał jamistych lub choroba Peyroniego) lub u pacjentów ze schorzeniami predysponującymi do wystąpienia priapizmu (jak niedokrwistość sierpowata, szpiczak mnogi lub białaczka).

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności syldenafilu z innymi sposobami leczenia zaburzeń erekcji. Nie zaleca się stosowania takich połączeń.

W związku z przyjmowaniem syldenafilu i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano przypadki zaburzeń widzenia i nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego.
Należy poinformować pacjentów, aby w przypadku nagłych zaburzeń widzenia przerwali stosowanie produktu leczniczego Vilgendra i natychmiast zgłosili się na konsultację do lekarza (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania syldenafilu i rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Zaleca się ostrożność podczas podawania syldenafilu pacjentom stosującym alfa-blokery, ponieważ u niewielkiej liczby pacjentów wrażliwych jednoczesne ich podawanie może powodować objawowe niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.5). Najczęściej ma to miejsce w czasie czterech godzin od przyjęcia syldenafilu. W celu zmniejszenia potencjalnego ryzyka wystąpienia hipotonii ortostatycznej, pacjenci powinni być stabilni hemodynamicznie podczas leczenia alfa- blokerami, przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Należy rozważyć rozpoczynanie leczenia syldenafilem w dawce 25 mg (patrz punkt 4.2). Dodatkowo, lekarz powinien poinformować pacjenta, jak należy postępować w przypadku wystąpienia objawów hipotonii ortostatycznej.
Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich krwinkach płytkowych wykazały, że syldenafil nasila przeciwagregacyjne działanie sodu nitroprusydku. Brak informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafilu u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi lub czynną chorobą wrzodową. W związku z tym, u tych pacjentów syldenafil należy podawać tylko po dokładnym rozważeniu możliwych korzyści oraz ryzyka.

Produkt leczniczy Vilgendra zawieraj laktozę jednowodną. Produkt leczniczy Vilgendra nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Vilgendra nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na syldenafil

Badania in vitro
Syldenafil jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 (CYP), izoenzymy 3A4 (głównie) i 2C9 (w mniejszym stopniu). W związku z tym, inhibitory tych enzymów mogą zmniejszać klirens syldenafilu.

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

Jednoczesne podawanie inhibitora protezy HIV, rytonawiru, który jest silnym inhibitorem cytochromu P450, w stanie równowagi stacjonarnej (500 mg dwa razy na dobę) oraz syldenafilu (jednorazowa dawka 100 mg) powodowało zwiększenie o 300% (4 razy) C_{max} syldenafilu i AUC syldenafilu w osoczu o 1000% (11 razy). Po upływie 24 godzin stężenie sydenafilu w osoczu wynosiło wciąż około 200 ng/ml, w porównaniu ze stężeniem 5 ng/ml po podaniu samego syldenafilu. Te wyniki są spójne z wpływem rytonawiru na szeroką grupę substratów cytochromu P450. Syldenafil nie wpływał na farmakokinetykę rytonawiru. W oparciu o powyższe dane farmakokinetyczne, nie jest zalecane jednoczesne podawanie syldenafilu i rytonawiru (patrz punkt 4.4), a w żadnym przypadku maksymalna dawka syldenafilu nie powinna przekraczać 25 mg w ciągu 48 godzin.

Jednoczesne podawanie inhibitora protezy HIV, sakwinawiru, inhibitora CYP3A4, w stanie równowagi stacjonarnej (1200 mg trzy razy na dobę) oraz syldenafilu (pojedyncza dawka 100 mg) powodowało zwiększenie o 140% C_{max} syldenafilu i AUC syldenafilu w osoczu o 210%. Syldenafil nie wpływał na farmakokinetykę sakwinawiru (patrz punkt 4.2).
Można spodziewać się, że silniejsze inhibitory CYP3A4, jak ketokonazol i itrakonazol będą wywierały silniejsze działanie.

Po podaniu jednorazowej dawki syldenafilu 100 mg z erytromycyną, swoistym inhibitorem CYP3A4, w stanie równowagi stacjonarnej (500 mg dwa razy na dobę przez 5 dni), ekspozycja układowa syldenafilu zwiększyła się o 182% (AUC). U zdrowych ochotników, nie stwierdzono wpływu azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC, C_{max}, t_{max}, stałą szybkości eliminacji lub czas półtrwania syldenafilu lub jego głównych, krążących metabolitów. Po jednoczesnym podaniu syldenafilu (50 mg) zdrowym ochotnikom i cymetydyny (800 mg), inhibitora cytochromu P450 i nieswoistego inhibitora CYP3A4, stężenie syldenafilu w osoczu było zwiększone o 56%.

Sok grejpfrutowy jest słabym inhibitorem CYP3A4 w ścianie jelit i może powodować umiarkowane zwiększenie stężeń syldenafilu w osoczu.

Jednorazowe dawki produktów leczniczych zobojętniających kwas solny (wodorotlenek magnezu lub glinu) nie wpływały na dostępność biologiczną syldenafilu.

Pomimo, że nie przeprowadzono badań nad swoistymi interakcjami ze wszystkimi produktami leczniczymi, analiza populacyjna danych farmakokinetycznych wykazała brak wpływu na parametry farmakokinetyczne syldenafilu podczas jednoczesnego stosowania z produktami hamującymi CYP2C9 (takie jak tolbutamid, warfaryna, fenytoina), inhibitorami CYP2D6 (takie jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), tiazydami i tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi, diuretykami pętlowymi i oszczędzającymi potas, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami kanału wapniowego, antagonistami receptora adrenergicznego beta lub produktami indukującymi metabolizm cytochromu P450 (jak ryfampicyna, barbiturany).

Nikorandyl jest hybrydowym produktem zawierającym aktywator kanału potasowego oraz azotan. Ze względu na zawartość azotanu, produkt może powodować poważne interakcje z syldenafilem.

Wpływ syldenafilu na inne produkty lecznicze

Badania in vitro
Syldenafil jest słabym inhibitorem cytochromu P450, izoenzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 (IC50 > 150 μM). Ponieważ maksymalne stężenie syldenafilu w osoczu wynosi około 1 μM po

podaniu zalecanej dawki, jest mało prawdopodobne, aby syldenafil zmieniał klirens substratów tych izoenzymów.

Brak danych dotyczących interakcji syldenafilu z niespecyficznymi inhibitorami fosfodiesterazy, jak teofilina lub dypirydamol.

Badania in vivo
Zgodnie z farmakologicznym działaniem na metabolizm tlenku azotu/cGMP (patrz punkt 5.1), wykazano,że syldenafil nasila działanie hipotensyjne azotanów i jednoczesne podawanie z donorami tlenku azotu lub azotanami w jakiejkolwiek postaci jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie syldenafilu pacjentom przyjmującym alfa-blokery może powodować objawy hipotonii u niewielkiej grupy osób wrażliwych. Jest to najbardziej prawdopodobne w ciągu 4 godzin po zażyciu dawki syldenafilu (patrz punkty 4.2 oraz 4.4). W trzech specjalnych badaniach interakcji podawano jednocześnie alfa-bloker doksazosynę (4 mg i 8 mg) i syldenafil (25 mg, 50 mg lub 100 mg) pacjentom z łagodnym przerostem prostaty (BPH), którzy byli stabilni hemodynamicznie podczas leczenia doksazosyną. W badanych populacjach średnie dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej na plecach wynosiło odpowiednio 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg i 8/4 mm Hg, a średnie dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi w pozycji stojącej wynosiło odpowiednio 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg i 4/5 mm Hg. Jeśli syldenafil i doksazosyna były podawane jednocześnie pacjentom, którzy byli ustabilizowani podczas leczenia doksazosyną, rzadko zgłaszano występowanie objawowego niedociśnienia ortostatycznego. Obejmowały one zawroty głowy i zamroczenie, ale nie dochodziło do omdleń.

Nie wykazano występowania znaczących interakcji, jeśli syldenafil (50 mg) był podawany jednocześnie z tolbutamidem (250 mg) lub warfaryną (40 mg), produktami metabolizowanymi przez CYP2C9.

Syldenafil (50 mg) nie powoduje dalszego wydłużenia czasu krwawienia spowodowanego działaniem kwasu acetylosalicylowego (150 mg).

Syldenafil (50 mg) nie nasila hipotensyjnego działania alkoholu u zdrowych ochotników, u których średnie, najwyższe 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 hipotensyjnymi: lekami moczopędnymi, beta-blokerami, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami angiotensyny II, lekami przeciwnadciśnieniowymi (rozszerzającymi naczynia i działającymi ośrodkowo), lekami blokującymi neurony adrenergiczne, blokerami kanału wapniowego i produktów blokujących receptory alfa-adrenergiczne. W badaniu interakcji, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podczas jednoczesnego stosowania syldenafilu w dawce (100 mg) razem z amlodypiną, stwierdzono dodatkowe zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji leżącej na plecach o 8 mm Hg. Odpowiadające temu dodatkowe zmniejszenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej wynosiło 7 mm Hg. To dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi było podobne do obserwowanego po podaniu samego syldenafilu zdrowym ochotnikom (patrz punkt 5.1).

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

4.6 Ciąża i laktacja

Lek Vilgendra nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

W badaniach nad rozrodem przeprowadzonych u szczurów i królików po doustnym podaniu syldenafilu nie stwierdzono znaczących działań niepożądanych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn.

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

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa syldenafilu oparty jest na danych dotyczących 8691 pacjentów, którzy otrzymywali go 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 leku do obrotu dotyczą okresu ponad 9 lat. Ponieważ nie wszystkie działania niepożądane są zgłaszane, nie jest możliwe wiarygodne ustalenie częstości występowania tych działań.

W poniższej tabeli wymieniono wszystkie istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, których częstość występowania w badaniach klinicznych przewyższała częstość występowania analogicznych zdarzeń u pacjentów przyjmujących placebo. Są one pogrupowane wg klasyfikacji układowo-narządowej, i częstości ich występowania (bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) i rzadko (≥1/10000 do <1/1000). Ponadto istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, które miały miejsce po dopuszczeniu leku do obrotu, wymieniono jako działania niepożądane o nieznanej 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, 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	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu immunologicznego	*Rzadko*: reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia układu nerwowego	*Bardzo często:* ból głowy *Często:* zawroty głowy *Niezbyt często:* senność, niedoczulica *Rzadko:* udar naczyniowy mózgu, omdlenie *Nieznana:* przemijający napad niedokrwienny, drgawki, nawracające napady drgawek
Zaburzenia oka	*Często:* zaburzenia widzenia, zaburzenia widzenia barwnego *Niezbyt często:* zaburzenia spojówek, zaburzenia oka, zaburzenia łzawienia, inne zaburzenia oka *Nieznana:* nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION), zamknięcie naczyń siatkówki, ubytki pola widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika	*Niezbyt często:* zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum w uszach *Rzadko:* utrata słuchu*
Zaburzenia naczyniowe	*Często:* uderzenia gorąca *Rzadko:* nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie
Zaburzenia serca	*Niezbyt często:* kołatania serca, tachykardia *Rzadko:* zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków *Nieznana:* komorowe zaburzenia rytmu, dusznica bolesna niestabilna, nagły zgon sercowy
Zaburzenia oddechowe, 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 i tkanki podskórnej	*Niezbyt często:* wysypka skórna
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej	*Niezbyt często:* ból mięśniowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	*Nieznana:* prapizm, 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 klinicznych i porejestracyjnych, w których stosowano inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5), w tym syldenafil.

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, lecz występowały z większą częstością i większym nasileniem. Dawki 200 mg nie powodowały 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 jest silnie wiązany z białkami osocza i nie jest wydalany z moczem, dlatego nie należy spodziewać się, aby zastosowanie dializy przyspieszyło klirens syldenafilu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w zaburzeniach erekcji;
Kod ATC: G04B E03

Syldenafil jest produktem do stosowania doustnego stosowanym w leczeniu zaburzeń erekcji. W naturalnych warunkach, tj. podczas stymulacji seksualnej, przywraca zaburzony mechanizm erekcji

poprzez zwiększenie dopływu krwi do prącia.

Fizjologiczny mechanizm odpowiedzialny za erekcję prącia obejmuje uwalnianie tlenku azotu (NO) w ciałach jamistych w czasie pobudzenia seksualnego. Następnie, tlenek azotu aktywuje enzym cyklazę guanylową, co zwiększa stężenia 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 w ciałach jamistych, która jest odpowiedzialna za rozkład cGMP. Syldenafil wywołuje erekcję poprzez działanie obwodowe. Syldenafil nie ma bezpośredniego działania zwiotczającego na izolowane ludzkie ciała jamiste, natomiast znacznie nasila bezpośrednie działanie zwiotczające NO na tę tkankę. Podczas pobudzenia szlaku NO/cGMP, co ma miejsce podczas stymulacji seksualnej, zahamowanie PDE5 poprzez syldenafil powoduje zwiększenie stężenia cGMP w ciałach jamistych. Pobudzenie seksualne jest zatem konieczne, aby syldenafil mógł wywierać zamierzone działanie farmakologiczne.

Badania *in vitro* wykazały, że syldenafil jest selektywny w stosunku do PDE5, który bierze udział w procesie erekcji. Jego działanie jest silniejsze w stosunku do PDE5, niż do innych znanych fosfodiesteraz. Jest 10 razy bardziej selektywny w stosunku do izoformy PDE6, która bierze udział w przekazywaniu bodźców świetlnych przez siatkówkę. W maksymalnych zalecanych dawkach charakteryzuje się 80 razy większą selektywnością niż PDE1, ponad 700 razy niż PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. W szczególności, sylednafil wykazuje ponad 4000 razy większą selektywność w stosunku do PDE5 niż do PDE3, swoistej dla cAMP izoformy fosfodiesterazy, wpływającej na kurczliwość mięśnia sercowego.

Dla oceny przedziału czasowego, w jakim syldenafil wywołuje erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przeprowadzono dwa badania kliniczne. Metodą pletyzmografii prącia (RigiScan) u pacjentów będących na czczo stwierdzono, że po podaniu syldenafilu średni czas do osiągnięcia erekcji o sztywności 60% (wystarczającej do odbycia stosunku seksualnego) wynosił 25 minut (zakres od 12 do 37 minut). W innym badaniu z użyciem RigiScan wykazano, że syldenafil po 4-5 godzinach nadal mógł powodować erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne.

Syldenafil powodował niewielkie i przejściowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, które w większości przypadków nie miało znaczenia klinicznego. Średnie maksymalne obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej na plecach po doustnym podaniu dawki syldenafilu 100 mg wynosiło 8,4 mm Hg. Odpowiadająca zmiana ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej na plecach wynosiła 5,5 mm Hg. Obniżenie ciśnienia tętniczego jest zgodne z działaniem syldenafilu rozszerzającym naczynia krwionośne, prawdopodobnie spowodowanym zwiększeniem stężenia cGMP w mięśniówce gładkiej naczyń krwionośnych. Jednorazowe dawki doustne syldenafilu do 100 mg podawane zdrowym ochotnikom nie powodowały znaczącego klinicznie wpływu na zapis EKG.

W badaniu dotyczącym działania hemodynamicznego po podaniu jednorazowej doustnej dawki 100 mg syldenafilu u 14 pacjentów z ciężką chorobą naczyń wieńcowych (CAD) (zwężenie co najmniej jednej tętnicy wieńcowej >70%), średnie skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w spoczynku zmniejszało się o odpowiednio 7% i 6% w porównaniu do wartości wyjściowych. Średnie skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w tętnicy płucnej zmniejszało się o 9%. Syldenafil nie miał wpływu na rzut serca i nie upośledzał przepływu krwi przez zwężone tętnice wieńcowe.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u 144 pacjentów z zaburzeniami erekcji i przewlekłą stabilną dławicą piersiową, stosujących regularnie leki przeciwdławicowe (poza azotanami), nie wykazano znaczących klinicznie różnic w czasie do wystąpienia napadu dusznicy po podaniu syldenafilu w porównaniu do placebo w próbie wysiłkowej.

U niektórych osób po 1 godzinie po podaniu dawki 100 mg syldenafilu stwierdzono za pomocą testu rozróżniania barw Farnsworth–Munsell'a niewielkie i przejściowe utrudnienie rozróżniana barw (niebieskiej i zielonej). Zaburzeń tych nie obserwowano po 2 godzinach po podaniu dawki. Uważa się, że mechanizm odpowiedzialny za zmiany w odróżnianiu barw są zależne od zahamowania PDE6,

biorącej udział w kaskadzie przewodzenia bodźca świetlnego w siatkówce. Syldenafil nie wpływa na ostrość lub kontrastowość widzenia. W kontrolowanym placebo badaniu z udziałem niewielkiej liczby pacjentów z udokumentowanym wczesnym zwyrodnieniem siatkówki spowodowanym wiekiem (n=9), nie wykazano znaczącego wpływu syldenafilu (jednorazowa dawka 100 mg) na przeprowadzone badania wzroku (ostrość widzenia, test kratkowy Amslera, test rozróżniania barw symulujący światła uliczne, perymetr Humphreya i stres świetlny).

Po doustnym podaniu jednorazowej dawki syldenafilu 100 mg zdrowym ochotnikom, nie stwierdzono wpływu na ruchliwość lub morfologię 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 (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 sercowo-naczyniowego (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.
W łącznej analizie wyników 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 syldenafilu utrzymywały się na stałym poziomie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Syldenafil jest szybko wchłaniany. Po podaniu doustnym na czczo, maksymalne stężenie w osoczu występuje po czasie od 30 do 120 minut (mediana 60 minut). Średnia bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi 41% (zakres od 25 do 63%). W zakresie zalecanych dawek (25–100 mg), po podaniu doustnym syldenafilu, AUC oraz C_{max} zwiększają się proporcjonalnie do dawki.

Jeśli syldenafil jest zażywany podczas posiłku, szybkość wchłaniania jest zmniejszona, średnie opóźnienie t_{max} wynosi 60 minut, a średnie zmniejszenie C_{max} wynosi 29%.

Dystrybucja
Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_d) syldenafilu wynosi 105 l, co wskazuje na jego dystrybucję do tkanek. Po podaniu jednorazowej dawki 100 mg, średnie maksymalne stężenie syldenafilu w osoczu wynosi około 440 ng/ml (CV 40%). Ponieważ syldenafil (i jego główny krążący metabolit N-demetylowy) są wiązane z białkami osocza w 96%, maksymalne stężenie wolnej frakcji osoczowej syldenafilu wynosi 18 ng/ml (38 nM). Wiązanie z białkami jest niezależne od całkowitego stężenia produktu.

U zdrowych ochotników, którym podawano syldenafil (jednorazowa dawka 100 mg), mniej niż

0,0002% podanej dawki (średnio 188 ng) znajdowało się w ejakulacie po 90 minutach po podaniu produktu.

Metabolizm
Syldenafil jest metabolizowany głównie przez mikrosomalne enzymy wątrobowe CYP3A4 (głównie) oraz CYP2C9 (w mniejszym stopniu). Główny krążący metabolit powstaje w wyniku N-demetylacji syldenafilu. Metabolit wykazuje podobną selektywność w stosunku do fosfodiesterazy jak syldenafil, a jego siła działania w stosunku do PDE5 określona w warunkach *in vitro* wynosi około 50% siły działania substancji macierzystej. Stężenie tego metabolitu w osoczu wynosi około 40% stężenia syldenafilu. Metabolit N-desmetylowy jest dalej metabolizowany, a jego czas półtrwania eliminacji wynosi około 4 godzin.

Eliminacja
Całkowity klirens ustrojowy syldenafilu wynosi 41 l/godzinę, co powoduje, że końcowy okres półtrwania wynosi od 3 do 5 godzin. Po podaniu doustnym lub dożylnym syldenafil jest wydalany głównie w postaci metabolitów z kałem (około 80% podanej dawki) i w mniejszym stopniu z moczem (około 13% podanej dawki).

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
U zdrowych ochotników w podeszłym wieku (65 lat lub więcej) klirens syldenafilu był zmniejszony, co powodowało, że stężenie syldenafilu i jego czynnego N-demetylowego metabolitu było zwiększone o około 90% w porównaniu do wartości obserwowanych u młodszych zdrowych ochotników (w wieku od 18 do 45 lat). Z uwagi na różnice wiązania z białkami osocza wynikające z wieku, odpowiednie zwiększenie stężenia w osoczu wolnego syldenafilu wynosiło około 40%.

Niewydolność nerek
U ochotników z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny = 30-80 ml/min.), farmakokinetyka syldenafilu nie była zmieniona po podaniu jednorazowej dawki 50 mg. W porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku bez współistniejących zaburzeń czynności nerek, średnie AUC oraz C_{max} N-desmetylo metabolitu były zwiększone odpowiednio o 126% i 73%. Jednakże, z uwagi na dużą zmienność międzyosobniczą, te różnice nie są znamienne statystycznie. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min.), klirens syldenafilu był zmniejszony, co powodowało zwiększenie AUC i C_{max} odpowiednio o 100% i 88%, w porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku bez współistniejących zaburzeń czynności nerek. Ponadto, wartości AUC i C_{max} N-desmetyl metabolitu były znacząco zwiększone, odpowiednio o 79% i 200%.

Niewydolność wątroby
U ochotników z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (A i B wg skali Child-Pugh), klirens syldenafilu był zmniejszony, powodując zwiększenie AUC (o 84%) oraz C_{max} (47%), w porównaniu do 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, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K29-32
Sodu kroskarmeloza
Magnezu stearynian

Otoczka:
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 6000
Indygotyna (E132), lak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30˚C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC-PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku po 1, 4, 8 lub 12 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sigillata Limited
Suite 23, Park Royal House
23 Park Royal Road
London NW10 7JH
Wielka Brytania

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