

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sildenafil-1 A Pharma, 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 50 mg syldenafile (Sildenafilum) w postaci cytrynianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Niebieskie, okrągłe, lekko nakrapiane tabletki z krzyżującymi się liniami podziału na jednej stronie i wytłoczonym symbolem „50” na drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe ćwiartki.

Dawkowanie leku przewiduje tylko zażycie całej tabletki lub jednoczesne zażycie dwóch jej ćwiartek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Do skutecznego działania syldenafile konieczna jest stymulacja seksualna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Stosowanie u dorosłych

Zalecana dawka wynosi 50 mg przyjmowane w razie potrzeby na około 1 godzinę przed planowaną aktywnością seksualną. W zależności od skuteczności i tolerancji leku dawkę można zwiększyć do 75 mg lub 100 mg, bądź zmniejszyć do 25 mg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 100 mg. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego częściej niż raz na dobę. Jeśli syldenafile przyjmowany jest podczas posiłku, początek działania może być opóźniony w porównaniu do przyjmowania produktu na czczo (patrz punkt 5.2).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Zmiana dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

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

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (np. z marskością) klirens syldenafilem jest zmniejszony, dlatego należy rozważyć stosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji leku dawkę można zwiększyć do 50 mg, 75 mg i 100 mg.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

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

Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne leki

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

W celu zminimalizowania możliwości wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem stan pacjenta przyjmującego leki alfa-adrenolityczne powinien być stabilny. Ponadto należy rozważyć rozpoczęcie stosowania syldenafilem od dawki 25 mg (patrz punkty 4.4. i 4.5).

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

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

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

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

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Przed rozpoczęciem leczenia zaburzeń wzrodu lekarz powinien wziąć pod uwagę stan układu naczyniowo-sercowego pacjenta, gdyż z aktywnością seksualną wiąże się pewne ryzyko zaburzeń czynności serca. Syldenafil ma właściwości rozszerzające naczynia krwionośne, powodujące niewielkie i przemijające zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 5.1). Przed przepisaniem syldenafilem lekarz powinien starannie rozważyć, czy ze względu na współistniejące choroby rozszerzenie naczyń krwionośnych, zwłaszcza w skojarzeniu z aktywnością seksualną, nie wpłynie ujemnie na stan pacjenta. Do pacjentów ze zwiększoną wrażliwością na leki rozszerzające naczynia

krwionośne należą pacjenci ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (np. ze zwężeniem ujścia aorty, kardiomiopatią przerostową) lub pacjenci z rzadkim zespołem atrofii wielonarządowej, charakteryzującym się ciężkim zaburzeniem kontroli ciśnienia tętniczego krwi przez autonomiczny układ nerwowy.

Sildenafil nasila hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 4.3).

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

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

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania sildenafilu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu zaburzeń wzwodu. Z tego względu takie leczenie skojarzone nie jest zalecane.

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

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

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

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

Sildenafil nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

4.5 Interakcje z innymi lekami oraz inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na sildenafil

Badania in vitro

W metabolizmie sildenafilu biorą udział głównie izoenzymy CYP3A4 (główna ścieżka) i CYP2C9 (ścieżka poboczna) układu cytochromu P450. Dlatego inhibitory tych izoenzymów mogą zmniejszać klirens sildenafilu.

Badania in vivo

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

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

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

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

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

Pojedyncze dawki leków zobojętniających (wodorotlenek magnezu/wodorotlenek glinu) nie wpływały na dostępność biologiczną sydenafilu.

Wprawdzie nie przeprowadzono specyficznych badań interakcji ze wszystkimi lekami, jednak analiza danych farmakokinetycznych wykazała brak wpływu na farmakokinetykę sydenafilu jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP2C9 (takimi jak tolbutamid, warfaryna, fenytoina), inhibitorami CYP2D6 (takimi jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), tiazydowymi i pokrewnymi lekami moczopędnymi, pętlowymi lekami moczopędnymi i lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, inhibitorami konwertazy angiotensyny, inhibitorami wapnia, antagonistami receptorów beta-adrenergicznych lub lekami pobudzającymi metabolizm z udziałem cytochromu P450 (takimi jak ryfampicyna, barbiturany).

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

Wpływ sydenafilu na inne produkty lecznicze

Badania in vitro

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

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

Badania in vivo

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

Jednoczesne podawanie syldenafile pacjentom przyjmującym leki alfa-adrenolityczne może prowadzić u nielicznych, podatnych osób do objawowego niedociśnienia tętniczego. Jest to najbardziej prawdopodobne w ciągu 4 godzin od przyjęcia syldenafile (patrz punkty 4.2 i 4.4). W trzech specyficznych badaniach interakcji lekowych alfa-adrenolityk doksazosynę (4 mg i 8 mg) oraz syldenafil (25 mg, 50 mg lub 100 mg) podawano jednocześnie pacjentom z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, ustabilizowanych w wyniku leczenia doksazosyną. W badanych populacjach obserwowano średnie dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej 7/7 mmHg, 9/5 mmHg i 8/4 mmHg, zaś w pozycji stojącej odpowiednio 6/6 mmHg, 11/4 mmHg i 4/5 mmHg. Gdy pacjentom ustabilizowanym w wyniku leczenia doksazosyną podawano jednocześnie syldenafil i doksazosynę, rzadko donoszono o przypadkach objawowego niedociśnienia ortostatycznego. W raportach tych opisywano zawroty głowy i uczucie pustki w głowie, ale nie omdlenia.

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

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

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

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

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

4.6 Cięża i laktacja

Stosowanie syldenafile u kobiet nie jest wskazane.

Nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych w badaniach wpływu na reprodukcję u szczurów i królików po doustnym podaniu syldenafile.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Ze względu na doniesienia z badań klinicznych o występowaniu zawrotów głowy i zaburzeń widzenia, pacjenci powinni sprawdzić swoją reakcję po przyjęciu syldenafile, zanim podejmą prowadzenie

samochodu bądź obsługę urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa sildenafilu oparto na danych z 67 kontrolowanych placebo badań klinicznych z udziałem 8691 pacjentów, którzy otrzymywali lek w zalecanych dawkach. W badaniach tych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy, uderzenia gorąca, niestrawność, zaburzenia widzenia, przekrwienie błony śluzowej nosa, zawroty głowy i zaburzenia widzenia barwnego.

Dane o działaniach niepożądanych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu były gromadzone przez ponad 9 lat. Ponieważ nie wszystkie działania niepożądane są zgłaszane podmiotowi odpowiedzialnemu i wprowadzane do bazy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, nie można wiarygodnie ustalić częstości ich występowania.

W poniższej tabeli wymieniono wszystkie istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, które w badaniach klinicznych występowały częściej niż po zastosowaniu placebo. Działania te pogrupowano według klasyfikacji układów i narządów: występujące bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Ponadto częstość występowania istotnych z medycznego punktu widzenia działań niepożądanych, zgłaszanych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu określono jako „nieznana”.

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

Tabela 1. Istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, które w kontrolowanych badaniach klinicznych występowały częściej niż w grupie otrzymującej placebo oraz istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, zgłaszane po dopuszczeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często Często Niezbętnie często Rzadko Częstość nieznana	Ból głowy Zawroty głowy Senność, Niedoczulica Udar naczyń mózgu, Omdlenie Przemijający napad niedokrwienny, Napady drgawek, Nawracające napady drgawek
Zaburzenia oka Często Niezbętnie często Częstość nieznana	Zaburzenia widzenia, Zaburzenia widzenia barwnego Zaburzenia spojówek, Zaburzenia oka, Zaburzenia wydzielania łez, Inne zaburzenia oka Nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION), Zamknięcie naczyń siatkówki, Ubytki pola widzenia.
Zaburzenia ucha i błędnika Niezbętnie często Rzadko	Zaburzenia równowagi, Szumy uszne Głuchota*
Zaburzenia naczyniowe Często Rzadko	Uderzenia gorąca Nadciśnienie tętnicze, Niedociśnienie tętnicze

Zaburzenia serca Niezbyst często Rzadko Częstość nieznana	Kołatanie serca, tachykardia Zawał mięśnia sercowego, Migotanie przedsionków Komorowe zaburzenia rytmu serca, Niestabilna dławica piersiowa, Nagły zgon sercowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Często Rzadko	Przekrwienie błony śluzowej nosa Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit Często Niezbyst często	Niestrawność Wymioty, Nudności, Suchość błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Niezbyst często	Wysypka skórna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Niezbyst często	Ból mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Częstość nieznana	Priapizm, Przedłużony wzwód
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Niezbyst często	Ból w klatce piersiowej, Uczucie zmęczenia
Badania diagnostyczne Niezbyst często	Przyspieszona czynność serca

* Zaburzenia ucha: Nagła utrata słuchu. Nagłe osłabienie słuchu lub jego całkowitą utratę zgłaszano w niewielkiej liczbie przypadków w badaniach porejestracyjnych i klinicznych z zastosowaniem inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), w tym sydenafilu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach u zdrowych ochotników, u których stosowano jednorazowe dawki do 800 mg, działania niepożądane były podobne do obserwowanych po podaniu mniejszych dawek, ale większa była częstość ich występowania i nasilenie. Dawka 200 mg nie była bardziej skuteczna, ale zwiększała częstość występowania działań niepożądanych (ból głowy, uderzeń gorąca, zawrotów głowy, niestrawności, przekrwienia błony śluzowej nosa, zmian widzenia).

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w zaburzeniach wzwodu.
Kod ATC: G04BE03.

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

Fizjologicznym mechanizmem odpowiedzialnym za wzwód jest uwalnianie tlenu azotu (NO) w ciałach jamistych w czasie pobudzenia seksualnego. Tlenek azotu aktywuje następnie enzym

cyklazę guanylową, co powoduje zwiększenie stężenia cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) i powoduje rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych i umożliwia napływ krwi do prącia.

Sildenafil jest silnym wybiórczym inhibitorem swoistej dla cGMP fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), która jest odpowiedzialna za rozkład cGMP w ciałach jamistych. Sildenafil wywołuje wzwód przez swoje działanie obwodowe. Nie ma 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 szlaku NO/cGMP, zahamowanie aktywności PDE5 przez sildenafil powoduje zwiększenie stężenia cGMP w ciałach jamistych. Z tego względu pobudzenie seksualne jest niezbędne, aby sildenafil mógł wywierać zamierzone korzystne działanie farmakologiczne.

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

Dwa badania kliniczne zostały specjalnie zaprojektowane w celu oceny przedziału czasowego, w jakim sildenafil wywołuje erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne. W badaniu metodą pletyzmografii prącia (RigiScan) u pacjentów otrzymujących na czczo sildenafil stwierdzono, że średni czas osiągnięcia erekcji o sztywności 60% (wystarczającej do odbycia stosunku płciowego) wynosił 25 minut (zakres od 12 do 37 minut). W innym badaniu metodą RigiScan wykazano, że sildenafil po 4-5 godzinach po podaniu nadal mógł wywoływać erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne.

Sildenafil powoduje niewielkie i przemijające zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, które w większości przypadków nie ma znaczenia klinicznego. Średnie maksymalne zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego (mierzonego w pozycji leżącej) po doustnej dawce 100 mg wynosiło 8,4 mmHg. Odpowiadająca mu zmiana ciśnienia rozkurczowego (w pozycji leżącej) wynosiła 5,5 mmHg. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi wiąże się z rozszerzającym naczyń krwionośne działaniem sildenafilu, prawdopodobnie wynikającym ze zwiększenia stężenia cGMP w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych. Pojedyncze dawki sildenafilu do 100 mg nie powodowały u zdrowych ochotników klinicznie istotnych zmian w zapisie EKG.

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

W kontrolowanym placebo badaniu wysiłkowym z podwójnie ślepą próbą, obejmującym 144 pacjentów z zaburzeniami wzdru i stabilną chorobą niedokrwienną serca, którzy systematycznie przyjmowali leki przeciwdławicowe (za wyjątkiem azotanów), nie wykazano istotnych klinicznie różnic między pacjentami przyjmującymi sildenafil i placebo w zakresie czasu wystąpienia objawów dławicy piersiowej.

U niektórych osób po 1 godzinie od podania sildenafilu w dawce 100 mg, w teście rozróżniania barw Farnsworth-Munsella 100 stwierdzono niewielkie, przemijające odchylenia w rozróżnianiu kolorów (niebieskiego/zielonego). Działania tego nie obserwowano po upływie 2 godzin od podania dawki leku. Postulowanym mechanizmem odpowiedzialnym za zaburzenia rozróżniania kolorów jest zahamowanie aktywności izoenzymu PDE6, biorącego udział w kaskadzie przewodzenia bodźca świetlnego w siatkówce. Sildenafil nie wpływa na ostrość lub kontrastowość widzenia. W niewielkim,

kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem 9 pacjentów z udokumentowanymi wczesnymi, związanymi z wiekiem zmianami zwyrodnieniowymi plamki, sildenafil 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).

Jednorazowa dawka 100 mg sildenafilu nie powodowała u zdrowych ochotników zmian ruchliwości i morfologii plemników.

Dalsze informacje z badań klinicznych

W badaniach klinicznych sildenafil stosowano u ponad 8000 pacjentów w wieku od 19 do 87 lat. Wzięły w nich udział następujące grupy pacjentów: osoby w podeszłym wieku (19,9%), pacjenci z nadciśnieniem tętniczym (30,9%), cukrzycą (20,3%), chorobą niedokrwienną serca (5,8%), hiperlipidemią (19,8%), po urazach rdzenia kręgowego (0,6%), z depresją (5,2%), po przebytej przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (3,7%), po radykalnej prostatektomii (3,3%). Z badań klinicznych zostały wykluczone lub nie były wystarczająco reprezentowane następujące grupy pacjentów: pacjenci po zabiegach chirurgicznych w obrębie miednicy, po radioterapii, z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby oraz pacjenci z niektórymi chorobami układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 4.3).

W badaniach z zastosowaniem stałej dawki leku poprawę erekcji zgłaszało 62% pacjentów przyjmujących dawkę 25 mg, 74% przyjmujących dawkę 50 mg oraz 82% przyjmujących dawkę 100 mg w porównaniu do 25% pacjentów, otrzymujących placebo. W kontrolowanych badaniach klinicznych częstość przerwania leczenia sildenafiliem była mała i podobna do obserwowanej w grupie placebo. Odsetek pacjentów zgłaszających poprawę po zastosowaniu sildenafilu we wszystkich badaniach klinicznych był następujący: pacjenci z zaburzeniami wzroku o podłożu psychogennym (84%), pacjenci z zaburzeniami wzroku z przyczyn mieszanych (77%), pacjenci z zaburzeniami wzroku o podłożu organicznym (68%), osoby w podeszłym wieku (67%), pacjenci z cukrzycą (59%), pacjenci z chorobą niedokrwienną serca (69%), pacjenci z nadciśnieniem tętniczym (68%), pacjenci po przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (ang. Transurethral Resection of Prostate, TURP) (61%), pacjenci po radykalnej prostatektomii (43%), pacjenci po urazie rdzenia kręgowego (83%), pacjenci z depresją (75%). W długotrwałych badaniach bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sildenafilu utrzymywały się na stałym poziomie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji sildenafilu w stanie stacjonarnym (V_d) wynosi 105 l, co wskazuje na przenikanie leku do tkanek. Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg średnie maksymalne stężenie sildenafilu w osoczu wynosi około 440 ng/ml (C_v 40%). Ponieważ sildenafil i jego główny krążący metabolit N-demetylowy wiążą się z białkami osocza w około 96%, średnie maksymalne stężenie wolnej postaci sildenafilu 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 sildenafilu, po 90 minutach znajdowało się mniej niż 0,0002% podanej dawki (średnio 188 ng).

Metabolizm

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

Wydalenie

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Osoby z zaburzeniami czynności nerek

U ochotników z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 80 ml/min) farmakokinetyka sildenafilu nie zmieniała się po podaniu pojedynczej dawki doustnej 50 mg. Średnie wartości AUC i C_{max} N-demetylo metabolitu zwiększały się odpowiednio o 126% i 73% w porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku, z prawidłową czynnością nerek. Jednak ze względu na dużą zmienność osobniczą różnice te nie były statystycznie istotne. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) klirens sildenafilu zmniejszał się, co powodowało zwiększenie wartości AUC i C_{max} sildenafilu odpowiednio o 100% i 88% w porównaniu do osób w tym samym wieku i bez niewydolności nerek. Ponadto znamienne zwiększały się wartości AUC (o 79%) i C_{max} (o 200%) N-demetylo metabolitu.

Osoby z zaburzeniami czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorofosforan bezwodny
Celuloza mikrokrystaliczna
Kopowidon
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Sacharyna sodowa

Indygokarmina (E132), lak aluminiowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aclar/Aluminium

Wielkość opakowań: 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 lub 28 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

IA Pharma GmbH

Keltenring 1 + 3,

82041 Oberhaching, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:

Pozwolenie nr:

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

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