

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sildenafil BMM Pharma, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sildenafil BMM Pharma 25 mg tabletki powlekane:
każda tabletka zawiera syldenafilu cytrynian w ilości odpowiadającej 25 mg syldenafilu.
Substancja pomocnicza: tartrazyna 5 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki 25 mg są niebieskie, powlekane, o zaokrąglonym, kolistym kształcie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaburzeń erekcji u mężczyzn, czyli niezdolności do osiągnięcia i utrzymania erekcji prącia wystarczającej do odbycia satysfakcjonującego stosunku seksualnego.

W celu skutecznego działania produktu Sildenafil BMM Pharma, wymagana jest stymulacja seksualna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Stosowanie u dorosłych:

Zalecana dawka wynosi 50 mg, stosowana w razie potrzeby, około 1 godzinę przed aktywnością seksualną. W zależności od skuteczności i tolerancji leku, dawkę można zwiększyć do 100 mg lub zmniejszyć do 25 mg. Maksymalna zalecana dawka to 100 mg. Maksymalna zalecana częstość dawkowania wynosi raz na dobę. Jeśli produkt Sildenafil BMM Pharma jest zażywany z pokarmem, początek działania może być opóźniony w porównaniu do stosowania na czczo (patrz punkt 5.2).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku:

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Zalecenia dotyczące stosowania, 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 do 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji, dawkę można zwiększyć do 50 mg i 100 mg.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

Ponieważ klirens syldenafile jest zmniejszony u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (np. marskość wątroby) należy rozważyć zastosowanie dawki do 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji leku, dawkę można zwiększyć do 50 mg i 100 mg.

Stosowanie u dzieci i młodzieży:

Produkt Sildenafil BMM Pharma nie jest wskazany do stosowania u osób w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze:

U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5), należy rozważyć stosowanie dawki początkowej 25 mg, z wyjątkiem rytonawiru, którego jednoczesne stosowanie z syldenafilem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

W celu zmniejszenia możliwości wywołania hipotensji ortostatycznej, stan pacjentów leczonych alfa-adrenolitykami powinien być stabilny przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Dodatkowo, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia syldenafilem od dawki 25 mg (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Zgodnie ze znanym wpływem na przemiany tlenu azotu/cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) (patrz punkt 5.1), syldenafil nasila hipotensyjne działanie azotanów i jego jednoczesne stosowanie z donorami tlenu azotu (takimi jak azotan amylu) lub azotanami w innej postaci, jest w związku z tym przeciwwskazane.

Produktów do leczenia zaburzeń erekcji, w tym syldenafile, nie należy stosować u mężczyzn, u których nie zaleca się aktywności seksualnej (np. pacjenci z ciężkimi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, takimi jak niestabilna dławica piersiowa lub ciężka niewydolność serca).

Produkt Sildenafil BMM Pharma jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy utracili wzrok w jednym oku z powodu nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. *non-arteric anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION), niezależnie od tego czy miało to związek lub nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5 (patrz punkt 4.4).

Nie badano bezpieczeństwa stosowania syldenafile w następujących podgrupach pacjentów i dlatego jego stosowanie jest przeciwwskazane: ciężkie zaburzenia czynności wątroby, niedociśnienie (ciśnienie krwi <90/50 mmHg), niedawno przebyty udar lub zawał mięśnia sercowego i stwierdzone dziedziczne choroby zwyrodnieniowe siatkówki, takie jak retinopatia barwnikowa (niewielka część tych pacjentów ma genetycznie uwarunkowane zaburzenia aktywności fosfodiesterazy siatkówki).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozważeniem leczenia farmakologicznego należy przeprowadzić wywiad medyczny i badanie przedmiotowe w celu rozpoznania i możliwych przyczyn zaburzeń erekcji.

Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji, lekarz powinien rozważyć ocenę stanu układu sercowo-naczyniowego pacjenta, ponieważ z aktywnością seksualną jest związane pewne ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca. Syldenafil ma właściwości rozszerzające naczynia krwionośne, co powoduje łagodne i przemijające zmniejszenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1). Przed przepisaniem syldenafile, lekarz powinien dokładnie rozważyć, czy dany pacjent, z pewnymi chorobami dodatkowymi może podlegać negatywnemu działaniu rozszerzającemu naczynia krwionośne, szczególnie w połączeniu z aktywnością seksualną. Pacjenci ze zwiększoną wrażliwością na środki rozszerzające naczynia to pacjenci ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (np. ze zwężeniem ujścia aorty, przerostową kardiomiopatią), lub pacjenci z rzadkim zespołem atrofii

narządowej objawiającej się ciężkimi zaburzeniami kontroli ciśnienia tętniczego przez układ autonomiczny.

Produkt Sildenafil BMM Pharma nasila działanie hipotensyjne azotanów (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego, niestabilną dławicę piersiową, nagłą śmierć sercową, komorowe zaburzenia rytmu, krwotok naczyniowo-mózgowy, przejściowy napad niedokrwienny, nadciśnienie i niedociśnienie tętnicze, powiązane czasowo z zastosowaniem produktu Sildenafil BMM Pharma.

U większości, ale nie u wszystkich pacjentów występowały wcześniej czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Wiele zgłoszonych zdarzeń wystąpiło podczas lub krótko po stosunku seksualnym i kilka zgłoszonych zdarzeń wystąpiło krótko po zastosowaniu produktu Sildenafil BMM Pharma, bez aktywności seksualnej. Nie można określić, czy te zdarzenia są związane bezpośrednio z tymi lub innymi czynnikami ryzyka.

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

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności sildenafilu stosowanego jednocześnie z innymi sposobami leczenia zaburzeń erekcji. Dlatego nie zaleca się stosowania takiego połączenia.

Zgłaszano przypadki występowania zaburzeń widzenia i nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego, w połączeniu ze stosowaniem sildenafilu i innych inhibitorów PDE5. Należy poinformować pacjenta, aby w razie wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia przerwał stosowanie produktu Sildenafil BMM Pharma i niezwłocznie skontaktował się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

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

Zaleca się ostrożność podczas podawania sildenafilu pacjentom stosującym leki alfa-adrenolityczne, ponieważ jednoczesne podawanie może powodować objawowe niedociśnienie tętnicze u niewielkiej liczby wrażliwych osób (patrz punkt 4.5). Prawdopodobieństwo takiego działania występuje w ciągu 4 godzin po zażyciu dawki sildenafilu. W celu zmniejszenia możliwości wywołania hipotensji ortostatycznej, pacjenci leczeni lekami alfa-adrenolitycznymi powinni być hemodynamicznie stabilni przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia syldenafilem od dawki 25 mg (patrz punkt 4.2). Dodatkowo lekarz powinien poinformować pacjenta, jak należy postępować w przypadku wystąpienia objawów hipotonii ortostatycznej.

Badania *in vitro* z użyciem ludzkich płytek krwi wskazują, że sildenafil nasila działanie przeciwagregacyjne nitroprusydku sodu. Brak danych o bezpieczeństwie stosowania sildenafilu u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi lub czynnym wrzodem trawiennym. W związku z tym, u tych pacjentów sildenafil należy podawać tylko po dokładnym rozważeniu możliwych korzyści oraz ryzyka.

Otoczka tabletki produktu Sildenafil BMM Pharma zawiera tartrazynę, która może powodować reakcje alergiczne i napad astmy, szczególnie u pacjentów nadwrażliwych na kwas salicylowy.

Produkt Sildenafil BMM Pharma nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na sildenafil

Badania in vitro:

Sildenafil jest metabolizowany głównie przez izoenzymy 3A4 (głównie) i 2C9 (w mniejszym stopniu) cytochromu P450 (CYP). W związku z tym, inhibitory tych enzymów mogą zmniejszać klirens sildenafilu.

Badania in vivo:

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

Jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy HIV, rytonawiru, który jest silnym inhibitorem P450, w stanie stacjonarnym (500 mg dwa razy na dobę) i sildenafilu (dawka pojedyncza 100 mg) powodowało zwiększenie o 300% (4 razy) Cmax sildenafilu i zwiększenie AUC sildenafilu w osoczu o 1000% (11 razy). Po 24 godzinach, stężenie sildenafilu w osoczu wynosiło nadal około 200 ng/ml, w porównaniu do około 5 ng/ml po podaniu samego sildenafilu. Działanie to jest zgodne ze znaczącym wpływem rytonawiru na dużą grupę substratów cytochromu P450. Sildenafil nie wpływał na farmakokinetykę rytonawiru. W oparciu o te dane farmakokinetyczne, nie zaleca się jednoczesnego stosowania sildenafilu z rytonawirem (patrz punkt 4.4) i w żadnym przypadku maksymalna dawka sildenafilu nie powinna być większa niż 25 mg przez 48 godzin.

Jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy HIV, sakwinawiru, inhibitora CYP3A4, w stanie stacjonarnym (1200 mg trzy razy na dobę) oraz sildenafilu (dawka pojedyncza 100 mg) powodowało zwiększenie Cmax sildenafilu o 140% i AUC sildenafilu w osoczu o 210%. Sildenafil nie wpływał na farmakokinetykę sakwinawiru (patrz punkt 4.2). Można spodziewać się, że silniejsze inhibitory CYP3A4, takie jak ketokonazol i itraconazol będą wywierały silniejsze działanie.

Po podaniu jednorazowej dawki sildenafilu 100 mg z erytromycyną, swoistym inhibitorem CYP3A4, w stanie stacjonarnym (500 mg dwa razy na dobę, przez 5 dni), ekspozycja układowa sildenafilu (AUC) zwiększyła się o 182%. U zdrowych ochotników płci męskiej, nie było dowodów wpływu azytromycyny (500 mg na dobę, przez 3 dni) na AUC, Cmax, tmax, stałą szybkości eliminacji lub okres półtrwania sildenafilu lub jego głównych, krążących metabolitów. Po jednoczesnym podaniu zdrowym ochotnikom sildenafilu (50 mg) i cymetydyny (800 mg), inhibitora cytochromu P450 i nieswoistego inhibitora CYP3A4, stężenie sildenafilu w osoczu było zwiększone o 56%.

Sok grejpfrutowy jest słabym inhibitorem metabolizmu przez CYP3A4 w ścianie jelit i może powodować niewielkie zwiększenie stężeń sildenafilu w osoczu.

Pojedyncze dawki leków zubojetniających (wodorotlenek magnezu/wodorotlenek glinu) nie wpływały na biodostępność sildenafilu.

Chociaż nie przeprowadzono badań nad swoistymi interakcjami ze wszystkimi produktami leczniczymi, analiza populacyjna danych farmakokinetycznych wykazała brak wpływu na farmakokinetykę sildenafilu jednoczesnie stosowanych produktów leczniczych z grupy inhibitorów CYP2C9 (takich jak: tolbutamid, warfaryna, fenytoina), inhibitorów CYP2D6 (takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), tiazydów i pokrewnych leków moczopędnych, diuretyków pętlowych i oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów kanału wapniowego, antagonistów receptora adrenergicznego beta lub produktów indukujących metabolizm cytochromu P450 (jak ryfampicyna, barbiturany).

Nikorandyl jest produktem hybrydowym zawierającym aktywator kanału potasowego oraz azotan. Ze względu na zawartość azotanu, produkt może powodować silne 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 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Biorąc pod uwagę, że maksymalne stężenie syldenafilu w osoczu wynosi około $1 \mu M$ po podaniu zalecanej dawki, jest mało prawdopodobne, aby syldenafil zmieniał klirens substratów tych izoenzymów.

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

Badania in vivo:

Zgodnie ze znanym wpływem na przemianę tlenu azotu/cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) (patrz punkt 5.1), syldenafil nasila hipotensyjne działanie azotanów i jego jednoczesne stosowanie z donorami tlenu azotu (takimi jak azotan amylu) lub azotanami w innej postaci jest, w związku z tym przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie syldenafilu pacjentom zażywającym leki alfa-adrenolityczne może powodować objawową hipotensję u niektórych wrażliwych osób. Jest to najbardziej prawdopodobne w ciągu 4 godzin od zażycia dawki syldenafilu (patrz punkt 4.2 i 4.4). W trzech swoich badaniach interakcji podawano jednocześnie alfa-adrenolityk doksazosynę (4 mg i 8 mg) i syldenafil (25 mg, 50 mg lub 100 mg) pacjentom z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostate Hyperplasia*, BPH), u których objawy ustabilizowano podczas leczenia doksazosyną.

W tych badanych populacjach, średnie, dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej wynosiło 7/7 mmHg, 9/5 mmHg i 8/4 mmHg, a średnie dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi w pozycji stojącej wynosiło 6/6 mmHg, 11/4 mmHg i 4/5 mmHg. Jeśli syldenafil i doksazosyna były podawane jednocześnie, pacjentom, którzy byli ustabilizowani podczas leczenia doksazosyną, nieczęsto zgłaszano występowanie u tych pacjentów objawowego niedociśnienia ortostatycznego. Zgłoszenia te obejmują zawroty głowy i zawroty głowy, ale nie występowało zasłabnięcie.

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 nasila wydłużenia czasu krwawienia spowodowanego działaniem kwasu acetylosalicylowego.

Syldenafil (50 mg) nie nasila hipotensyjnego działania alkoholu u zdrowych ochotników ze średnim największym stężeniem alkoholu we krwi 80 mg/dl.

Łączenie następujących klas leków przeciwnadciśnieniowych: leków moczopędnych, beta-adrenolityków, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów angiotensyny II, przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych (rozszerzających naczynia i działających ośrodkowo), produktów blokujących neurony adrenergiczne, antagonistów kanału wapniowego i produktów blokujących receptory alfa-adrenergiczne, nie powoduje różnicy w profilu działań niepożądanych, u pacjentów stosujących syldenafil w porównaniu do placebo. W swoim badaniu interakcji, kiedy syldenafil (100 mg) był podawany jednocześnie z amlodypiną pacjentom z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono dodatkowe zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji leżącej o 8 mmHg. Odpowiadające temu dodatkowe zmniejszenie

rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej wynosiło 7 mmHg. To dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi było podobne do obserwowanego po podaniu samego sydenafilu zdrowym ochotnikom (patrz punkt 5.1).

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

4.6 Ciąża i laktacja

Produkt Sildenafil BMM Pharma nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Nie stwierdzono znaczących działań niepożądanych w badaniach nad rozrodem przeprowadzonych u szczurów i królików po doustnym podaniu sydenafilu.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Ponieważ podczas badań klinicznych z sydenafilem zgłaszano występowanie zawrotów głowy i zaburzeń widzenia, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na produkt Sildenafil BMM Pharma przed prowadzeniem pojazdu lub obsługą urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa produktu Sildenafil BMM Pharma powstał w oparciu o dane 8691 pacjentów, którzy otrzymywali zalecane dawki w 67 badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych sydenafilem były bóle głowy, uderzenia gorąca, dyspepsja, zaburzenia widzenia, uczucie zatkanego nosa, zawroty głowy i zaburzenia widzenia barw.

Działania niepożądane po wprowadzeniu do obrotu były zbierane przez okres > 9 lat. Ponieważ nie wszystkie działania niepożądane są zgłaszane do właściciela pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i znajdują się w bazie danych dotyczących bezpieczeństwa, częstość występowania tych działań niepożądanych nie może być rzetelnie ustalona.

W poniższej tabeli podano wszystkie istotne medycznie działania niepożądane, które wystąpiły w badaniach klinicznych z częstością większą niż placebo i są podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i częstością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). Dodatkowo uwzględniono częstość działań niepożądanych istotnych z medycznego punktu widzenia, która jest nie znana. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Istotne medycznie działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych występujące z częstością większą niż placebo i zgłoszone po dopuszczeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Bóle głowy

Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Senność, niedoczulica
Rzadko	Udar mózgu, omdlenie
Nie znana	Przejściowy napad niedokrwieny, drgawki, drgawki nawracające
Zaburzenia oka	
Często	Zaburzenia widzenia, zaburzenia widzenia barwnego
Niezbyt często	Zaburzenia spojówek, zaburzenia dotyczące oka, zaburzenia wydzielania łez, inne zaburzenia dotyczące oka
Nie znana	Nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (ang. NAION), zamknięcie naczyń siatkówki, ubytki pola widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy, szum w uszach
Rzadko	Utrata słuchu*
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Uderzenia gorąca
Rzadko	Nadciśnienie, niedociśnienie
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Kołatanie serca, tachykardia
Rzadko	Zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków
Nie znana	Komorowe zaburzenia rytmu, niestabilna dławica piersiowa, nagła śmierć sercowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Uczucie zatkanego nosa
Rzadko	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Dyspepsja
Niezbyt często	Wymioty, nudności, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Wysypka skórna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Bóle mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Nie znana	Priapizm, przedłużona erekcja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	Zwiększenie częstości pracy serca

*Zaburzenia ucha: Nagła utrata słuchu. Nagle występujące pogorszenie słuchu lub utratę słuchu zgłaszano w badaniach klinicznych przeprowadzonych po dopuszczeniu produktu do obrotu z zastosowaniem inhibitorów PDE5, w tym sydenafilu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach po podaniu dawki pojedynczej do 800 mg, przeprowadzonych u zdrowych ochotników, działania niepożądane były podobne do działań obserwowanych po podaniu mniejszych dawek, lecz występowały ich częstość i nasilenie były zwiększone. Dawki 200 mg nie powodowały większej skuteczności, natomiast częstość występowania działań niepożądanych (ból głowy, uderzenia gorąca, zawroty głowy, dyspepsja, uczucie zatkanego nosa, zaburzenia widzenia) była zwiększona.

W przypadku przedawkowania, w zależności od objawów należy zastosować standardowe leczenie podtrzymujące. Syldenafile jest silnie wiązany z białkami osocza i nie jest wydalany z moczem, zatem nie przypuszcza się, aby zastosowanie dializy przyspieszyło klirens syldenafile.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w zaburzeniach erekcji, kod ATC: G04B E03

Syldenafile 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. Tlenek azotu następnie aktywuje enzym cyklazę guanylową, co zwiększa stężenie cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) i powoduje rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych, umożliwiając napływ krwi do prącia.

Syldenafile jest silnym, selektywnym inhibitorem swoistej dla cGMP fosfodiesterazy typu 5 (PDE5) w ciałach jamistych, która jest odpowiedzialna za rozkład cGMP. Syldenafile wywołuje erekcję poprzez działanie obwodowe. Syldenafile 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 syldenafile powoduje zwiększenie stężenia cGMP w ciałach jamistych. Pobudzenie seksualne jest zatem konieczne, aby syldenafile mógł wywierać zamierzone działanie farmakologiczne.

Badania *in vitro* wykazały, że syldenafile jest selektywny w stosunku do PDE5, która bierze udział w procesie erekcji. Jego działanie jest silniejsze w stosunku do PDE5, niż do innych znanych fosfodiesteraz. Jest 10 razy bardziej wybiórczy niż w stosunku do PDE6, która bierze udział w przekazywaniu bodźców świetlnych przez siatkówkę. W maksymalnych zalecanych dawkach charakteryzuje się o 80 razy większą selektywnością niż wobec PDE1, o ponad 700 razy niż wobec PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. W szczególności, syldenafile wykazuje ponad 4000 razy większą selektywność w stosunku do PDE5 niż do PDE3, swoistego dla cAMP izoenzymu fosfodiesterazy, wpływającego na kontrolę kurczliwości mięśnia serca.

W dwóch badaniach klinicznych specjalnie zaplanowanych w celu oceny przedziału czasu po podaniu dawki, w którym syldenafile może wywoływać erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne. Metodą pletyzmografii prącia (RigiScan) u pacjentów będących na czczo stwierdzono, że po podaniu syldenafile 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 RigiScan wykazano, że syldenafile po 4-5 godzinach nadal mógł powodować erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne.

Syldenafile powoduje niewielkie i przemijające zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, które w większości przypadków nie powodowało zmian klinicznych. Średnie maksymalne zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej, po doustnym podaniu syldenafile w dawce 100 mg wynosiło 8,4 mmHg. Odpowiednio zmiana ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej wynosiła 5,5 mmHg. Te zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi są spójne z działaniem syldenafile rozszerzającym naczynia krwionośne, prawdopodobnie spowodowanym zwiększeniem stężenia cGMP w mięśniówce gładkiej naczyń krwionośnych. Pojedyncze dawki doustne syldenafile 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 syldenafile u 14 pacjentów z ciężką chorobą naczyń wieńcowych (ang. *Coronary Artery Disease CAD*) (zwężenie co najmniej jednej tętnicy wieńcowej >70%), w porównaniu do wartości wyjściowych średnie skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w spoczynku zmniejszało się odpowiednio o 7% i 6%. Średnie skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w tętnicy płucnej zmniejszało się o 9%. Syldenafil nie miał wpływu na pojemność minutową serca i nie pogarszało przepływu krwi przez zwężone tętnice wieńcowe.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo próbach wysiłkowych u 144 pacjentów z zaburzeniami erekcji i przewlekłą, stabilną dławicą, stosujących regularnie leki przeciwdławicowymi (poza azotanami), nie wykazano znaczących klinicznie różnic w czasie do wystąpienia napadu dławicy w grupie syldenafile w porównaniu do placebo.

U niektórych osób, po 1 godzinie po podaniu dawki 100 mg, stwierdzono za pomocą testu rozróżniania barw Farnswortha–Munsella, niewielkie, przejściowe utrudnienie rozróżniania barw (niebieskiej i zielonej). Nie obserwowano tych zaburzeń po 2 godzinach od podania dawki. Uważa się, że mechanizm odpowiedzialny za te 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), wykazano brak znaczącego wpływu syldenafile (pojedyncza dawka 100 mg) w przeprowadzonych badaniach wzroku (ostrość widzenia, test z użyciem siatki Amslera, utrudnienie rozróżniania barw po stymulacji światłami drogowymi, perymetria według standardu Humphreya i stres świetlny).

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki syldenafile 100 mg zdrowym ochotnikom, nie stwierdzono wpływu na ruchliwość lub morfologię plemników.

Dalsze informacje z badań klinicznych

W badaniach klinicznych syldenafil podawano ponad 8000 pacjentom w wieku od 19 do 87 lat. W badaniach wzięły udział następujące grupy pacjentów: w podeszłym wieku (19,9%), z nadciśnieniem tętniczym krwi (30,9%), cukrzycą (20,3%), chorobą niedokrwienną serca (5,8%), hiperlipidemią (19,8%), urazami rdzenia kręgowego (0,6%), depresją (5,2%), po przebytej przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (3,7%), po prostatektomii radykalnej (3,3%). Następujące grupy pacjentów nie były wystarczająco reprezentowane lub były wykluczone z badań klinicznych: pacjenci po zabiegach chirurgicznych w obrębie miednicy, po radioterapii, z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby i pacjenci z niektórymi chorobami serca i naczyń (patrz punkt 4.3).

W badaniach z zastosowaniem stałej dawki, odsetek pacjentów zgłaszających poprawę po zastosowaniu leczenia był następujący: 62% (25 mg), 74% (50 mg) i 82% (100 mg) w porównaniu do 25% w przypadku podawania placebo. W kontrolowanych badaniach klinicznych odsetek pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu w grupie syldenafile był mały i zbliżony do placebo.

We wszystkich badaniach klinicznych odsetek pacjentów zgłaszających poprawę po zastosowaniu syldenafile był następujący: zaburzenia erekcji o podłożu psychogennym (84%), mieszane zaburzenia erekcji (77%), zaburzenia erekcji o podłożu organicznym (68%), osoby w podeszłym wieku (67%), pacjenci z cukrzycą (59%), z chorobą niedokrwienną serca (69%), z nadciśnieniem tętniczym krwi (68%), po przebytej przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (ang. *Transurethral Resection of Prostate*, TURP) (61%), po prostatektomii radykalnej (43%), z urazami rdzenia kręgowego (83%), z depresją (75%). Bezpieczeństwo i skuteczność syldenafile utrzymywały się podczas długoterminowych badań.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Jeśli sildenafil jest zażywany z pokarmem, 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) sildenafilu wynosi 105 l, co wskazuje na jego dystrybucję do tkanek. Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg, średnie maksymalne stężenie sildenafilu w osoczu wynosi około 440 ng/ml (CV 40%). Ponieważ sildenafil (i jego główny krążący N-demetylowany metabolit) jest wiązany z białkami osocza w 96%, maksymalne stężenie wolnej frakcji osoczowej sildenafilu wynosi 18 ng/ml (38 nM). Wiązanie z białkami jest niezależne od całkowitego stężenia produktu.

U zdrowych ochotników którym podawano sildenafil (dawka pojedyncza 100 mg), mniej niż 0,0002% podanej dawki (średnio 188 ng) znajdowało się w ejakulacie po 90 minutach po jej podaniu.

Metabolizm

Sildenafil jest metabolizowany głównie przez mikrosomalne izoenzymy wątrobowe CYP3A4 (głównie) oraz CYP2C9 (w mniejszym stopniu). Główny krążący metabolit powstaje w wyniku N-demetylacji sildenafilu. Metabolit wykazuje podobną selektywność w stosunku do fosfodiesterazy jak sildenafil, a jego siła działania w stosunku do PDE5 określona w warunkach *in vitro* wynosi około 50% siły działania leku macierzystego. Stężenie tego metabolitu w osoczu wynosi około 40% stężenia sildenafilu. N-demetylowany metabolit jest dalej metabolizowany, a jego końcowy okres półtrwania wynosi około 4 godzin.

Eliminacja

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

Farmakokinetyka u specjalnych grup pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Niewydolność nerek

U ochotników z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny = 30-80 ml/min), farmakokinetyka sildenafilu nie była zmieniona po podaniu pojedynczej dawki 50 mg. W porównaniu do wartości u ochotników z prawidłową czynnością nerek, w tym samym wieku średnie AUC oraz C_{max} N-demetylowanego metabolitu były zwiększone odpowiednio o 126% i 73%. Jednakże, z uwagi na dużą zmienność międzyosobniczą, te różnice nie były znamienne statystycznie. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), klirens sildenafilu 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

zaburzeń czynności nerek. Dodatkowo, wartości AUC i Cmax N-demetylowanego metabolitu były znacząco zwiększone, odpowiednio o 79% i 200%.

Niewydolność wątroby

U ochotników z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (grupa A i B według skali Child-Pugh), klirens syldenafile był zmniejszony, powodując zwiększenie AUC (o 84%) oraz Cmax (47%), w porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku, bez zaburzeń czynności wątroby. Nie badano farmakokinetyki syldenafile u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza, proszek

Krzemionka koloidalna bezwodna

Wapnia wodorofosforan bezwodny

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Otoczka Advantia TM Prime Blue:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Triacetyna

Indygokarmina (E132), lak aluminiowy

Błękit brylantowy (E133), lak aluminiowy

Tartrazyna (E102), lak aluminiowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierający 4, 8, 12, 16, 20 lub 24 tabletek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

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

BMM Pharma AB
Blasieholmsgatan 2
111 48 Sztokholm
Szwecja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) 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**