

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sildenafil Pfizer, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 100 mg sylденаfilu (w postaci cytrynianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna, 4 mg w tabletkce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Biała lub prawie biała tabletka o kształcie zaokrąglonego wielokąta o wymiarach 14,1 x 10,2 mm, z napisem „100” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie mężczyzn z zaburzeniami erekcji, czyli niezdolnością uzyskania lub utrzymania erekcji prącia wystarczającej do odbycia stosunku płciowego.

W celu skutecznego działania produktu leczniczego Sildenafil Pfizer niezbędna jest stymulacja seksualna.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Stosowanie u dorosłych:

Zalecaną dawką jest 50 mg syldenafilu przyjmowane w zależności od potrzeb około godzinę przed planowaną aktywnością seksualną. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego, dawkę można zwiększyć do 100 mg lub zmniejszyć do 25 mg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 100 mg. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sildenafil Pfizer częściej niż raz na dobę. Jeżeli produkt leczniczy Sildenafil Pfizer jest przyjmowany podczas posiłku, początek działania produktu leczniczego może być opóźniony w porównaniu do przyjęcia produktu leczniczego na czczo (patrz punkt 5.2).

Stosowanie u osób w wieku podeszłym:

Dostosowanie dawkowania u pacjentów w wieku podeszłym nie jest wymagane.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

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

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), ze względu na zmniejszony klirens syldenafilu należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg. W zależności od

skuteczności i tolerancji produktu leczniczego, dawka może być zwiększona do 50 mg i 100 mg.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży:

Produkt leczniczy Sildenafil Pfizer nie jest wskazany dla osób w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze:

U pacjentów stosujących jednocześnie inhibitory izoenzymu CYP3A4, należy rozważyć podanie dawki początkowej 25 mg (patrz punkt 4.5). Wyjątkiem jest rytonawir, którego nie zaleca się stosować jednocześnie z 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. Dodatkowo należy rozważyć rozpoczęcie terapii od dawki 25 mg syldenafile (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.3. Przeciwwskazania

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

Ze względu na wpływ syldenafile na przemiany metaboliczne, w których biorą udział tlenek azotu i cykliczny guanozynomonofosforan (cGMP) (patrz punkt 5.1) nasila on hipotensyjne działanie azotanów. Przeciwwskazane jest zatem równoczesne stosowanie syldenafile z lekami uwalniającymi tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci.

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

Produkt leczniczy Sildenafil Pfizer jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku niezwiązanej z zapaleniem tętnic przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* - NAION) niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5 (patrz punkt 4.4).

Nie badano bezpieczeństwa stosowania syldenafile w następujących grupach pacjentów: pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, hipotonią (ciśnienie krwi < 90/50 mmHg), po niedawno przeżytym udarze lub zawale serca oraz ze stwierdzonymi dziedzicznymi zmianami degeneracyjnymi siatkówki, takimi jak *retinitis pigmentosa* (niewielka część tych pacjentów ma genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości fosfodiesterazy siatkówki). Stosowanie syldenafile u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed zastosowaniem leczenia farmakologicznego, należy przeprowadzić badanie podmiotowe i przedmiotowe pacjenta, w celu rozpoznania zaburzenia erekcji i określenia jego przyczyn.

Ponieważ z aktywnością seksualną wiąże się ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności układu krążenia, przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji zalecana jest ocena stanu układu sercowo-naczyniowego pacjenta. Syildenafil, wykazując właściwość rozszerzania naczyń powoduje

niewielkie, przemijające obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1). Przed przepisaniem syldenafile lekarz powinien ocenić, czy pacjent może być podatny na działanie rozszerzające naczynia, szczególnie w czasie aktywności seksualnej. Zwiększoną wrażliwość na środki rozszerzające naczynia krwionośne wykazują pacjenci z utrudnieniem odpływu krwi z lewej komory (np. zwężeniem ujścia aorty czy kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu) oraz z rzadkim zespołem atrofii wielonarządowej, charakteryzującym się silnym zaburzeniem kontroli ciśnienia tętniczego krwi przez autonomiczny układ nerwowy.

Sildenafil Pfizer nasila hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 4.3).

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

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

Dotychczas nie zbadano bezpieczeństwa oraz skuteczności jednoczesnego stosowania syldenafile oraz innych metod leczenia zaburzeń erekcji. Nie zaleca się stosowania takich połączeń.

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

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

Należy zachować ostrożność przy podawaniu syldenafile pacjentom przyjmującym leki α -adrenolityczne, ponieważ jednoczesne ich stosowanie może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych chorych (patrz punkt 4.5). Najczęściej występuje to w ciągu 4 godzin od podania syldenafile. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, stan pacjenta przyjmującego leki α -adrenolityczne powinien być hemodynamicznie stabilny przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Należy rozważyć rozpoczęcie terapii od dawki 25 mg syldenafile (patrz punkt 4.2). Ponadto lekarz powinien poinformować pacjenta co należy uczynić w razie wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego.

Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich płytkach krwi wykazały, że sildenafil nasila przeciwaagregacyjne działanie nitroprusydku sodu.

Nie ma informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafile u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub czynną chorobą wrzodową. Dlatego u tych pacjentów sildenafil należy stosować jedynie po dokładnym rozważeniu możliwych korzyści i zagrożeń.

Otoczka tabletki produktu leczniczego Sildenafil Pfizer zawiera laktozę. Produkt leczniczy Sildenafil Pfizer nie powinien być podawany pacjentom z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub nieprawidłowym wchłanianiem glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Sildenafil Pfizer nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie syldenafilem

Badania in vitro:

Sildenafil metabolizowany jest przez układ enzymatyczny cytochromu P450, głównie jego izoenzym 3A4 i w mniejszym stopniu 2C9. Inhibitory tych izoenzymów mogą dlatego zmniejszać klirens syldenafilem.

Badania in vivo:

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

Jednoczesne zastosowanie rytonawiru, inhibitora proteazy HIV będącego bardzo silnym inhibitorem P450, w stanie równowagi (500 mg 2 razy na dobę) z syldenafilem (w pojedynczej dawce 100 mg), powodowało zwiększenie $C_{\max}$ syldenafilem o 300% (4-krotny wzrost) i wzrost AUC syldenafilem w surowicy o 1000% (11-krotne zwiększenie). Po upływie 24 godzin stężenie syldenafilem w surowicy wynosiło wciąż ok. 200 ng/ml w porównaniu ze stężeniem ok. 5 ng/ml po podaniu samego syldenafilem. Wyniki te są zgodne z wpływem rytonawiru na układ enzymatyczny cytochromu P450. Syldenafil nie wpływał na parametry farmakokinetyczne rytonawiru. Na podstawie powyższych danych farmakokinetycznych nie zaleca się jednoczesnego stosowania syldenafilem i rytonawiru (patrz punkt 4.4). Maksymalna dawka syldenafilem nie powinna przekroczyć w tych warunkach 25 mg w ciągu 48 godzin.

Jednoczesne zastosowanie sakwinawiru, inhibitora proteazy HIV będącego inhibitorem CYP3A4 w stanie równowagi (1200 mg 3 razy na dobę) z syldenafilem (pojedyncza dawka 100 mg), powodowało zwiększenie $C_{\max}$ syldenafilem o 140% i wzrost AUC syldenafilem o 210%. Syldenafil nie wpływał na parametry farmakokinetyczne sakwinawiru (patrz punkt 4.2). Można spodziewać się, że zastosowanie silniejszych inhibitorów CYP3A4, takich jak ketokonazol i itakonazol, mogłoby wywierać silniejszy wpływ.

Podanie jednorazowej dawki 100 mg syldenafilem jednocześnie z erytromycyną, swoistym inhibitorem CYP3A4, w stanie równowagi (500 mg 2 razy na dobę przez 5 dni), powodowało zwiększenie AUC syldenafilem o 182%. W badaniach u zdrowych mężczyzn, ochotników, nie wykazano wpływu stosowania azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC, $C_{\max}$, $t_{\max}$, stałą eliminacji i okres półtrwania syldenafilem oraz jego głównych krążących metabolitów. Zastosowanie cymetydyny w dawce 800 mg (będącej inhibitorem cytochromu P450 i nieswoistym inhibitorem CYP3A4) u zdrowych ochotników jednocześnie z syldenafilem (50 mg) powodowało zwiększenie stężenia syldenafilem w surowicy o 56%.

Sok grejpfrutowy będący słabym inhibitorem CYP3A4 w ścianie jelit, może powodować niewielkie zwiększenie stężenia syldenafilem w surowicy.

Jednorazowe dawki leków zobojętniających kwas solny (wodorotlenek magnezu, wodorotlenek glinu) nie wpływały na dostępność biologiczną syldenafilem.

Nie przeprowadzono badań dotyczących swoistych interakcji syldenafilem ze wszystkimi produktami leczniczymi. Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych nie wykazała jednak wpływu na farmakokinetykę syldenafilem leków z grupy inhibitorów CYP2C9 (takich jak tolbutamid, warfaryna,

fenytoina), inhibitorów CYP2D6 (takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), tiazydowych leków moczopędnych i leków pokrewnych, diuretyków pętlowych i oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów wapnia, leków beta-adrenolitycznych czy indukujących enzymy układu CYP450 (takich jak ryfampicyna, barbiturany).

Nikorandyl – jest połączeniem aktywatora kanału potasowego i azotan. Ze względu na zawartość azotanu może powodować poważne interakcje z syldenafilem.

Wpływ syldenafilu na inne produkty lecznicze

Badania in vitro:

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

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

Badania in vivo:

W wyniku stwierdzonego wpływu syldenafilu na przemiany metaboliczne, w których biorą udział tlenek azotu i cykliczny guanozynomonofosforan (cGMP) (patrz punkt 5.1) wykazano, że syldenafil nasila hipotensyjne działanie azotanów. Dlatego jednoczesne stosowanie syldenafilu i leków uwalniających tlenek azotu lub azotanów w jakiegokolwiek postaci jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie syldenafilu pacjentom przyjmującym leki α -adrenolityczne może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych chorych. Najczęściej występuje to w ciągu 4 godzin od podania syldenafilu (patrz punkty 4.2 i 4.4). W trzech specyficznych badaniach dotyczących interakcji międzylekowych lek α -adrenolityczny doksazosyna (4 mg i 8 mg) i syldenafil (25 mg, 50 mg i 100 mg) były jednocześnie podawane pacjentom z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. Benign prostatic hyperplasia, BPH), ustabilizowanych w wyniku leczenia doksazosyną. W badanych populacjach średnie dodatkowe obniżenie wartości ciśnienia krwi w pozycji leżącej wyniosło 7/7 mmHg, 9/5 mmHg i 8/4 mmHg, a średnie dodatkowe obniżenie wartości ciśnienia krwi w pozycji stojącej wyniosło odpowiednio 6/6 mmHg, 11/4 mmHg i 4/5 mmHg. W trakcie jednoczesnego podawania syldenafilu i doksazosyny pacjentom uprzednio ustabilizowanym w wyniku leczenia doksazosyną w nielicznych przypadkach występowały objawy niedociśnienia ortostatycznego. Obejmowały one zawroty głowy oraz zamroczenie, ale nie dochodziło do omdleń.

Nie wykazano istotnych interakcji podczas stosowania syldenafilu (50 mg) jednocześnie z metabolizowanymi przez CYP2C9 tolbutamidem (250 mg) i warfaryną (40 mg).

Syldenafil (50 mg) nie nasilał wydłużenia czasu krwawienia po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego (150 mg).

Syldenafil (50 mg) nie nasilał obniżającego ciśnienie krwi działania alkoholu u zdrowych ochotników, u których przeciętne największe stężenie alkoholu we krwi wynosiło 80 mg/dl.

Nie stwierdzono różnic w występowaniu objawów niepożądanych u pacjentów przyjmujących syldenafil (w porównaniu do stosujących placebo) jednocześnie z następującymi lekami hipotensyjnymi: lekami moczopędnymi, lekami beta-adrenolitycznymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami angiotensyny II, produktami przeciwnadciśnieniowymi (działającymi rozszerzająco na naczynia i ośrodkowo), lekami blokującymi neurony adrenergiczne, antagonistami wapnia i lekami blokującymi receptory α -adrenergiczne. W specyficznym badaniu interakcji u

pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podczas jednoczesnego stosowania syldenafilem (100 mg) i amlodypiny stwierdzono dodatkowe obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, mierzonego w pozycji leżącej, o 8 mmHg. Dodatkowe obniżenie ciśnienia rozkurczowego (w pozycji leżącej) wynosiło 7 mmHg. Wartości dodatkowego obniżenia ciśnienia krwi były podobne do obserwowanych po podaniu zdrowym ochotnikom samego syldenafilem (patrz punkt 5.1).

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

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Sildenafil Pfizer nie jest przeznaczony do stosowania przez kobiety. W badaniach nad rozrodczością przeprowadzonych na szczurach i królikach, po zastosowaniu syldenafilem podanego doustnie nie stwierdzono działań niepożądanych w tym zakresie.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Ze względu na doniesienia z badań klinicznych nad syldenafilem o występowaniu zawrotów głowy i zaburzeniach widzenia, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na przyjęcie produktu leczniczego Sildenafil Pfizer zanim przystąpią do prowadzenia pojazdów bądź obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Sildenafil Pfizer oparto na danych dotyczących 8691 pacjentów, którzy otrzymywali go zgodnie z zalecanym schematem dawkowania w 67 badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych przez pacjentów przyjmujących syldenafil w badaniach klinicznych należał ból głowy, uderzenia gorąca, niestrawność, zaburzenia widzenia, zatkały nos, zawroty głowy oraz zaburzenia widzenia barwnego.

Dane dotyczące działań niepożądanych gromadzone w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu dotyczą okresu ponad 9 lat. Ponieważ nie wszystkie działania niepożądane są zgłaszane podmiotowi odpowiedzialnemu i wprowadzane do bazy danych dotyczących bezpieczeństwa, nie jest możliwe rzetelne ustalenie częstości występowania tychże działań.

W poniższej tabeli wymieniono wszystkie istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, których częstość występowania przewyższała częstość występowania analogicznych zdarzeń u pacjentów przyjmujących placebo w badaniach klinicznych. Działania te pogrupowano ze względu na układy narządów, w obrębie których je stwierdzano, i częstość ich występowania (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)).

Dodatkowo, istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, które miały miejsce po dopuszczeniu produktu leczniczego 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 zgłaszane z częstością większą niż u pacjentów przyjmujących placebo, w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, zgłaszane po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Klasyfikacja układów narządowych	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego Rzadko	reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często Często Niezbyst często Rzadko Częstość nieznana	bóle głowy zawroty głowy senność, niedoczulica udar naczyniowy mózgu, omdlenie przemijający napad niedokrwienny, drgawki, drgawki nawracające
Zaburzenia oka Często Niezbyst często Częstość nieznana	zaburzenia widzenia, zaburzenia widzenia barwnego zaburzenia spojówek, zaburzenia oka, zaburzenia łzawienia, inne zaburzenia oka niezwiązana z zapaleniem tętnic przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION), zamknięcie naczyń siatkówki, ubytki pola widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika Niezbyst często Rzadko	ułożeniowe zawroty głowy, szum w uszach utrata słuchu*
Zaburzenia serca Niezbyst często Rzadko Częstość nieznana	kołatania serca, tachykardia zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, arytmia komorowa, dusznica bolesna niestabilna, nagła śmierć sercowa
Zaburzenia naczyniowe Często Rzadko	uderzenia gorąca nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Często Rzadko	uczucie zatkanego nosa krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit Często Niezbyst często	niestrawność wymioty, nudności, suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Niezbyst często Częstość nieznana	wysypka skórna zespół Stevensa-Johnsona (<i>ang. Steven Johnson Syndrome - SJS</i>), martwica toksyczna naskórka (<i>ang. Toxic Epidermal Necrolysis - TEN</i>)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Niezbyst często	ból mięśniowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Częstość nieznana	priapizm, przedłużona erekcja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Niezbyst często	ból w klatce piersiowej, zmęczenie
Badania diagnostyczne Niezbyst 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 porejestacyjnych, w których stosowano inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), w tym syldenafil.

4.9. Przedawkowanie

W badaniach przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, u których stosowano jednorazowe dawki produktu leczniczego dochodzące do 800 mg, działania niepożądane były podobne do działań obserwowanych po podaniu mniejszych dawek, występowały one jednak z większą częstością i były bardziej nasilone. Zastosowanie dawki 200 mg nie powodowało większej skuteczności, natomiast częstość występowania działań niepożądanych (ból głowy, uderzenia gorąca, zawroty głowy, dolegliwości dyspeptyczne, uczucie zatkanego nosa, zmiany widzenia) była zwiększona.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji, kod ATC: G04B E03.

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

Fizjologicznym mechanizmem odpowiedzialnym za erekcję prącia jest uwalnianie tlenku azotu (NO) w ciałach jamistych w czasie pobudzenia seksualnego. Tlenek azotu następnie aktywuje enzym cyklazę guanylową, co zwiększa poziom cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Powoduje to rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych i umożliwia napływ krwi do prącia.

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

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

Aby ocenić przedział czasowy, w jakim syldenafil wywołuje erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przeprowadzono dwa badania kliniczne. W badaniu metodą pletyzmografii penisa (RigiScan) u pacjentów otrzymujących syldenafil (będących na czczo) stwierdzono, że mediana czasu osiągnięcia erekcji o sztwności 60% (wystarczającej do odbycia stosunku płciowego) wynosił 25 minut (zakres od 12 do 37 minut). W innym badaniu przeprowadzonym metodą RigiScan

wykazano, że syldenafile po 4-5 godzinach po podaniu nadal mógł wywoływać erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne.

Syldenafile powoduje niewielkie i przejściowe obniżenie ciśnienia krwi, w większości przypadków bez istotnego znaczenia klinicznego. Średnie maksymalne obniżenie skurczowego ciśnienia krwi (mierzonego w pozycji leżącej) po doustnej dawce 100 mg wynosiło 8,4 mmHg. Odpowiadająca temu zmiana ciśnienia rozkurczowego (w pozycji leżącej) wynosiła 5,5 mmHg.

Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi wiąże się z rozszerzającym naczyń krwionośne działaniem syldenafile, prawdopodobnie wynikającym ze wzrostu poziomu cGMP w mięśniówce naczyń krwionośnych. Jednorazowe, doustne dawki syldenafile do 100 mg nie powodowały u zdrowych ochotników klinicznie istotnych zmian w zapisie EKG.

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

W podwójnie ślepych, kontrolowanym placebo badaniu wysiłkowym, obejmującym 144 pacjentów z zaburzeniami erekcji i stabilną chorobą niedokrwienną serca, którzy stale przyjmowali leki przeciwdławicowe (za wyjątkiem azotanów) nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w zakresie czasu wystąpienia objawów dławicy piersiowej pomiędzy pacjentami przyjmującymi syldenafile i placebo.

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

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

Po podaniu jednorazowej, doustnej dawki 100 mg syldenafile u zdrowych ochotników nie stwierdzono zmian w ruchliwości i morfologii plemników.

Dalsze informacje z badań klinicznych

W badaniach klinicznych syldenafile zastosowano u ponad 8000 pacjentów w wieku od 19 do 87 lat. Wzięły w nich udział następujące grupy pacjentów: pacjenci w podeszłym wieku (19,9%), z nadciśnieniem tętniczym (30,9%), cukrzycą (20,3%), chorobą niedokrwienną serca (5,8%), hiperlipidemią (19,8%), po urazach rdzenia kręgowego (0,6%), z depresją (5,2%), po przebytej przecewkowej 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 produktu leczniczego, poprawę erekcji stwierdzono u 62% pacjentów (dla dawki 25 mg), 74% (dla dawki 50 mg) oraz 82% (dla dawki 100 mg) w porównaniu do 25% pacjentów, u których zastosowano placebo. W kontrolowanych badaniach

klinicznych stwierdzono, że częstość przerwania terapii syldenafilem była mała i podobna do obserwowanej w grupie placebo.

Biorąc pod uwagę wyniki wszystkich badań klinicznych, odsetek pacjentów zgłaszających poprawę po zastosowaniu syldenafilem 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 syldenafilem utrzymywały się na niezmiennym poziomie.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Syldenafilem jest wchłaniany szybko. Po podaniu doustnym na czczo, maksymalne stężenia w surowicy występują po 30-120 min (średnio 60 min). Średnia całkowita biodostępność po zastosowaniu doustnym wynosi 41% (zakres wartości 25-63%). W zakresie zalecanych dawek (25-100 mg) po podaniu doustnym, wartości AUC i C_{max} syldenafilem zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Stosowanie syldenafilem podczas posiłku zmniejsza szybkość jego absorpcji; średnie opóźnienie T_{max} syldenafilem wynosi 60 minut, a średnie zmniejszenie C_{max} - 29%.

Dystrybucja:

Średnia objętość dystrybucji syldenafilem w stanie stacjonarnym (V_d) wynosi 105 l, co wskazuje na przenikanie produktu leczniczego do tkanek. Po zastosowaniu pojedynczej dawki 100 mg, średnie maksymalne stężenie syldenafilem w osoczu wynosiło około 440 ng/ml (C_v 40%). Ponieważ syldenafilem i jego główny krążący N-demetylo metabolit wiążą się z białkami osocza w 96%; powoduje to, że średnie maksymalne stężenie wolnej postaci syldenafilem wynosi 18 ng/ml (38 nM). Stopień wiązania z białkami nie zależy od całkowitych stężeń produktu leczniczego.

W ejakulacie zdrowych ochotników, którym podano jednorazowo 100 mg syldenafilem, po 90 minutach znajdowało się mniej niż 0,0002% podanej dawki (średnio 188 ng).

Metabolizm:

Syldenafilem jest metabolizowany przede wszystkim przez układ izoenzymów mikrosomalnych wątroby - CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C9. Główny metabolit syldenafilem powstaje w wyniku jego N-demetylacji. Wykazuje on podobną do syldenafilem selektywność w stosunku do fosfodiesteraz. Działanie metabolitu na PDE5 określono *in vitro* na około 50% siły działania leku macierzystego, natomiast jego stężenie w osoczu odpowiada około 40% stężenia syldenafilem. N-demetylo metabolit syldenafilem podlega dalszym przemianom; jego okres półtrwania wynosi około 4 godziny.

Eliminacja:

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Osoby w wieku podeszłym:

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

Zaburzona czynność nerek:

U ochotników z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min) farmakokinetyka syldenafile po zastosowaniu jednorazowej dawki doustnej 50 mg nie zmieniła się. W porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku, bez współistniejących zaburzeń czynności nerek, średnie wartości AUC i $C_{\max}$ N-demetylo metabolitu zwiększały się odpowiednio o 126% i 73%. Pomimo tego, z uwagi na dużą zmienność osobniczą, różnice te nie okazały się statystycznie istotne. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) klirens syldenafile zmniejszał się, co powodowało wzrost AUC i $C_{\max}$ syldenafile odpowiednio o 100% i 88% w porównaniu do osób w tym samym wieku i bez niewydolności nerek. Znamienne zwiększały się ponadto wartości AUC (o 79%) i $C_{\max}$ (o 200%) N-demetylo metabolitu.

Zaburzona czynność wątroby:

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

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję, nie wskazują na szczególne zagrożenie dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry White OY-LS-28914:

Hypromeloza
Laktoza jednowodna
Glicerolu trioctan
Tytanu dwutlenek (E171)

Otoczka Opadry Clear YS-2-19114-A:

Hypromeloza
Triacetyna

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

5 lat.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Tabletki należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku po 2, 4, 8, 12 lub 24 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road
Sandwich Kent
CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17950

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

11.03.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.10.2012