

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sildenafil Ranbaxy, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg syldenafile, w postaci syldenafile cytrynianu.

Substancja pomocnicza: 3,548 mg czerwieni koszenilowej (E124), lak w tablecie.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki powlekane produktu leczniczego Sildenafil Ranbaxy, 100 mg są barwy czerwonej, o kształcie zaokrąglonego trójkąta, z wytłoczonym napisem „S23” na jednej stronie i gładkie na drugiej 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.

Dla skutecznego działania produktu leczniczego Sildenafil Ranbaxy niezbędna jest stymulacja seksualna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Stosowanie u dorosłych:

Zalecana dawka to 50 mg syldenafile. Należy ją przyjąć w zależności od potrzeb, na około godzinę przed planowaną aktywnością seksualną.

W zależności od skuteczności i tolerancji, dawkę można zwiększyć do 100 mg lub zmniejszyć do 25 mg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 100 mg. Maksymalna zalecana częstotliwość dawkowania wynosi raz na dobę. Jeżeli produkt leczniczy Sildenafil Ranbaxy jest przyjmowany podczas posiłku, początek działania leku może być opóźniony w porównaniu do przyjęcia produktu leczniczego na czczo (patrz punkt 5.2).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawki.

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 od 30 do 80 ml/min).

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży:

Produkt leczniczy Sildenafil Ranbaxy nie jest wskazany u osób w wieku poniżej 18 roku życia.

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 należy stosować jednocześnie z syldenafilem (patrz punkt 4.4).

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

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

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

Nie określono bezpieczeństwa stosowania syldenafile w następujących podgrupach pacjentów i dlatego jego stosowanie jest u nich przeciwwskazane: ciężka niewydolność wątroby, hipotonia (ciśnienie krwi < 90/50 mmHg), po niedawno przeżytym udarze lub zawale mięśnia sercowego oraz ze stwierdzonymi dziedzicznymi zmianami degeneracyjnymi siatkówki, takimi jak *retinitis pigmentosa* (niewielka część tych pacjentów ma genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości fosfodiesterazy siatkówki).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Ponieważ z aktywnością seksualną wiąże się ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności układu krążenia, przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji zalecana jest ocena stanu układu sercowo-naczyniowego pacjenta. Syldenafil rozszerza naczynia, co powoduje niewielkie i przemijające obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1). Przed przepisaniem syldenafile, lekarz powinien starannie ocenić, czy pacjenci z niektórymi schorzeniami podstawowymi mogą być wrażliwi na działanie rozszerzające naczynia, szczególnie w czasie aktywności seksualnej. Zwiększoną wrażliwość na leki rozszerzające naczynia krwionośne wykazują pacjenci z zaburzeniem odpływu krwi z lewej komory (np. zwężeniem zastawkowym aorty, kardiomiopatią przerostową z zawężeniem

drogi odpływu) lub pacjenci z rzadkim zespołem atrofii wielonarządowej, charakteryzującym się znacznie zaburzoną kontrolą ciśnienia tętniczego krwi przez autonomiczny układ nerwowy.

Produkt leczniczy Sildenafil Ranbaxy nasila hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu syldenafile do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich zaburzeń czynności układu sercowo-naczyniowego, takich jak zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, nagła śmierć sercowa, komorowe zaburzenia rytmu, krwotok mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienny, nadciśnienie czy niedociśnienie tętnicze, związane czasowo ze stosowaniem leku. Większość, lecz nie wszyscy ci pacjenci, u których wystąpiły powyższe zaburzenia, należeli do grupy z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Wiele z tych działań niepożądanych wystąpiło w czasie stosunku seksualnego lub wkrótce po jego zakończeniu, a kilka z nich wystąpiło wkrótce po zastosowaniu syldenafile, zanim doszło do aktywności seksualnej. Jednoznaczne określenie zależności pomiędzy powyższymi zdarzeniami a czynnikami, które je mogły wywołać, nie jest możliwe.

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

Dotychczas nie zbadano bezpieczeństwa oraz skuteczności jednoczesnego stosowania syldenafile z innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji, dlatego też nie zaleca się stosowania takich skojarzeń leków.

Zgłaszano przypadki zaburzeń widzenia i nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego związane z przyjmowaniem syldenafile i innych inhibitorów PDE5. Pacjentowi należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia zaprzestał przyjmować produkt leczniczy Sildenafil Ranbaxy i niezwłocznie skonsultował się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania syldenafile z rytonawirem (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność przy podawaniu syldenafile pacjentom przyjmującym leki alfa-adrenolityczne, ponieważ jednoczesne stosowanie obu leków może prowadzić do wystąpienia objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych pacjentów (patrz punkt 4.5). Najczęściej występuje to w ciągu 4 godzin od podania syldenafile. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, stan pacjenta przyjmującego leki alfa-adrenolityczne powinien być hemodynamicznie stabilny przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od 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 syldenafile nasila przeciwagregacyjne działanie nitroprusydku sodu. Brak informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafile u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub czynną chorobą wrzodową żołądka. Dlatego u tych pacjentów syldenafile należy stosować jedynie po dokładnym rozważeniu możliwych korzyści i zagrożeń.

Produkt leczniczy Sildenafil Ranbaxy nie jest wskazany u kobiet.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie syldenafile

Badania *in vitro*:

Syldenafile metabolizowany jest głównie przez izoenzym 3A4 oraz 2C9 (w mniejszym stopniu) układu enzymatycznego cytochromu P450 (CYP). Inhibitory tych izoenzymów mogą zmniejszać klirens syldenafile.

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 wynoszącej 25 mg.

Jednoczesne zastosowanie rytonawiru, inhibitora proteazy HIV, będącego bardzo silnym inhibitorem P450, w stanie równowagi (500 mg dwa 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 osoczu o 1000% (11-krotny wzrost). Po upływie 24 godzin stężenie syldenafilem w osoczu wynosiło około 200 ng/ml w porównaniu ze stężeniem około 5 ng/ml po podaniu samego syldenafilem. Wyniki te są zgodne ze znaczącym wpływem rytonawiru na szeroki zakres substratów układu enzymatycznego 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) a maksymalna dawka syldenafilem nie powinna w żadnym razie przekroczyć 25 mg w ciągu 48 godzin.

Jednoczesne zastosowanie inhibitora proteazy HIV – sakwinawiru (inhibitora CYP3A4), w stanie równowagi (1200 mg trzy 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 itraconazol, będzie wywierać silniejszy wpływ.

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

Sok grejpfrutowy jest słabym inhibitorem CYP3A4 w ścianie jelit i może powodować niewielkie zwiększenie stężenia syldenafilem w osoczu.

Jednorazowe dawki leków zobojętniających sok żołądkowy (tlenek magnezu, tlenek glinu) nie wpływały na dostępność biologiczną syldenafilem.

Pomimo, że nie przeprowadzono badań dotyczących swoistych interakcji syldenafilem ze wszystkimi produktami leczniczymi, analiza populacyjna danych farmakokinetycznych nie wykazała wpływu na farmakokinetykę syldenafilem produktów leczniczych z grupy inhibitorów CYP2C9 (takich jak tolbutamid, warfaryna, fenytoina), inhibitorów CYP2D6 (takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych, diuretyków pętlowych i oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów kanału wapniowego, leków beta-adrenolitycznych czy indukujących metabolizm układu CYP450 (takich jak ryfampicyna, barbiturany).

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

Wpływ syldenafilem na inne produkty lecznicze

Badania in vitro:

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

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

Badania in vivo:

W związku z wpływem sildenafilu na przemiany metaboliczne z udziałem tlenku azotu / cGMP (patrz punkt 5.1) nasila on hipotensyjne działanie azotanów; jednoczesne stosowanie sildenafilu i leków uwalniających tlenek azotu lub azotanów w jakiegokolwiek postaci jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie sildenafilu pacjentom przyjmującym leki alfa-adrenolityczne może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych pacjentów. Najczęściej występuje to w ciągu 4 godzin od podania sildenafilu (patrz punkt 4.2 i 4.4). W trzech specjalnych badaniach dotyczących interakcji leków, alfa-adrenolityk - doksazosyna (4 mg i 8 mg) i sildenafil (25 mg, 50 mg i 100 mg) były jednocześnie podawane pacjentom z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*, BPH), na ustalonych dawkach doksazosyny.

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 podawania sildenafilu pacjentom na ustalonych dawkach doksazosyny w nielicznych przypadkach występowały objawy niedociśnienia ortostatycznego. Obejmowały one zawroty głowy oraz uczucie omdlewania, ale nie dochodziło do omdleń.

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

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

Sildenafil (50 mg) nie nasilał hipotensyjnego działania alkoholu u zdrowych ochotników, u których przeciętne maksymalne stężenie alkoholu we krwi wynosiło 80 mg/dl.

Nie stwierdzono różnic w występowaniu objawów niepożądanych u pacjentów przyjmujących sildenafil jednocześnie z następującymi grupami leków przeciwnadciśnieniowych: lekami moczopędnymi, lekami beta-adrenolitycznymi, inhibitorami ACE, antagonistami angiotensyny II, przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi (działającymi rozszerzająco na naczynia i ośrodkowo), lekami blokującymi neurony adrenergiczne, antagonistami kanału wapniowego i lekami blokującymi receptory α -adrenergiczne w porównaniu do placebo. W specyficznym badaniu interakcji, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którym podawano jednocześnie sildenafil (100 mg) i amlodypinę stwierdzono dodatkowe obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, mierzonego w pozycji leżącej, o 8 mmHg. Dodatkowe obniżenie ciśnienia rozkurczowego mierzonego w pozycji leżącej wynosiło 7 mmHg. Wartości dodatkowego obniżenia ciśnienia krwi były podobne do obserwowanych po podaniu zdrowym ochotnikom samego sildenafilu (patrz punkt 5.1).

Sildenafil (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 Ranbaxy nie jest wskazany u kobiet.

W badaniach nad rozrodnością przeprowadzonych na szczurach i królikach, po zastosowaniu sydenafilu podanego w karmie nie stwierdzono znaczących 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 sydenafilem o występowaniu zawrotów głowy i zaburzeniach widzenia, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na produkt leczniczy Sildenafil Ranbaxy zanim przystąpią do prowadzenia samochodu bądź obsługi urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

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

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 tych działań.

W poniższej tabeli wymieniono wszystkie istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, których częstość występowania w badaniach klinicznych przewyższała częstość występowania analogicznych zdarzeń u pacjentów przyjmujących placebo. Działania te pogrupowano wg klasyfikacji układowo-narządowej 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 $< 1/1000$)).

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

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie z nasileniem, od największego do najmniejszego.

Tabela 1. Istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, które występowały częściej niż w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących placebo, oraz istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane zgłaszane w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Senność, niedoczulica
Rzadko	Udar naczyniowy mózgu, omdlenia
Częstość nieznana	Przemijający napad niedokrwienności, drgawki, drgawki nawracające
Zaburzenia oka	
Często	Zaburzenia widzenia, zaburzenia widzenia barw
Niezbyt często	Zaburzenia spojówek, zaburzenia oka, zaburzenia łzawienia,

Częstość nieznana	inne zaburzenia oka Nietętnicza przednia niedokrwienność neuropatii nerwu wzrokowego (NAION), zamknięcie naczyń siatkówki, ubytki pola widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szumy uszne
Rzadko	Utrata słuchu
Zaburzenia naczyń	
Często	Uderzenia gorąca
Rzadko	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Kołatanie serca, tachykardia
Rzadko	Zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków
Częstość nieznana	Arytmia komorowa, niestabilna dusznicza bolesna, nagły zgon sercowy
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Zatkanie nosa
Rzadko	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Niestrawność
Niezbyt często	Wymioty, nudności, suchość błon śluzowych jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Wysypka skórna
Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS), martwica toksyczno-rozplywna naskórki (ang. TEN)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Ból mięśniowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Krwimocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Krwawa sperma, krwawienie z prącia
Częstość nieznana	Priapizm, przedłużona erekcja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	Przyspieszenie akcji serca

4.9 Przedawkowanie

W badaniach przeprowadzonych na ochotnikach, u których stosowano jednorazowe dawki leku 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, niestrawność, zatkany nos, 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 sildenafilu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji. Kod ATC: G04B E03.

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

Fizjologicznym mechanizmem odpowiedzialnym za erekcję prącia jest uwalnianie tlenku azotu (NO) w ciałach jamistych w czasie pobudzenia seksualnego. Następnie tlenek azotu aktywuje enzym cyklazę guanylową, co zwiększa stężenie cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP), powodując rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych i umożliwiając napływ krwi do prącia.

Sildenafil jest silnym i selektywnym inhibitorem swoistej dla cGMP fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), która jest odpowiedzialna za rozkład cGMP w ciałach jamistych. Sildenafil wywołuje erekcję poprzez swoje działanie obwodowe. Sildenafil nie wykazuje bezpośredniego działania zwiotczającego na izolowane ludzkie ciała jamiste, natomiast znacznie nasila rozkurczający wpływ NO na tę tkankę. W czasie pobudzenia seksualnego, gdy dochodzi do aktywacji przemian metabolicznych, w których biorą udział NO/cGMP, zahamowanie aktywności PDE5 przez sildenafil powoduje wzrost stężenia cGMP w ciałach jamistych. Pobudzenie seksualne jest zatem niezbędne, aby sildenafil mógł wywierać zamierzone korzystne działanie farmakologiczne.

Badania *in vitro* wykazały, że sildenafil działa selektywnie na 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, sildenafil 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 sildenafil 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 sildenafil wywołuje erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przeprowadzono dwa badania kliniczne. W badaniu metodą pletyzmografii prącia (RigiScan) u pacjentów otrzymujących sildenafil na czczo stwierdzono, że mediana czasu do osiągnięcia erekcji o sztywności 60% (wystarczającej do odbycia stosunku płciowego) wynosiła 25 minut (zakres od 12 do 37 minut). W innym badaniu przeprowadzonym metodą RigiScan wykazano, że sildenafil po 4-5 godzinach po podaniu nadal mógł wywoływać erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne.

Sildenafil 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 sildenafilu 100 mg wynosiło 8,4 mmHg. Odpowiadająca temu zmiana ciśnienia rozkurczowego mierzonego w pozycji leżącej wynosiła 5,5 mmHg. Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi wiąże się z rozszerzającym naczyń krwionośne działaniem sildenafilu, prawdopodobnie wynikającym ze wzrostu stężenia cGMP w mięśniówce naczyń krwionośnych. Jednorazowe doustne 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 (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%. Sildenafil 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 dusznicą bolesną, którzy regularnie przyjmowali leki przeciwdławicowe (za wyjątkiem azotanów), nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w zakresie czasu wystąpienia objawów dławicy piersiowej pomiędzy pacjentami przyjmującymi sildenafil i placebo.

U niektórych pacjentów w godzinę po zastosowaniu dawki 100 mg leku stwierdzono niewielkie i przejściowe utrudnienie rozróżniania kolorów (niebieskiego/zielonego) za pomocą testu rozróżniania barw Farnsworth-Munsell'a 100. Działania tego nie obserwowano już po upływie 2 godzin od przyjęcia leku. Postuluje się, że mechanizmem odpowiedzialnym za zaburzenia rozróżniania kolorów jest zahamowanie aktywności izoenzymu PDE6, biorącego udział w kaskadzie przewodzenia bodźca świetlnego w siatkówce. Syldenafil nie wpływa na ostrość ani kontrastowość widzenia. W niewielkim badaniu klinicznym (n=9) kontrolowanym placebo u pacjentów z udokumentowanymi wczesnymi, związanymi z wiekiem zmianami zwyrodnieniowymi plamki żółtej, 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).

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

Dalsze informacje z badań klinicznych

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

W badaniach, w których zastosowano stałą dawkę leku, poprawę erekcji stwierdzono u 62% pacjentów (25 mg), 74% (50 mg) oraz 82% (100 mg) w porównaniu do 25% pacjentów, u których zastosowano placebo. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że częstość przerwania terapii syldeńafilu była mała i podobna do obserwowanej w grupie placebo.

Biorąc pod uwagę wyniki wszystkich badań klinicznych, odsetek pacjentów zgłaszających poprawę po zastosowaniu syldeńafilu był następujący: pacjenci z zaburzeniami erekcji o podłożu psychogennym (84%), pacjenci z zaburzeniami erekcji o przyczynie mieszanej (77%), pacjenci z zaburzeniami erekcji o podłożu organicznym (68%), pacjenci 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. TURP) (61%), pacjenci po radykalnej prostatektomii (43%), pacjenci po urazie rdzenia kręgowego (83%), pacjenci z depresją (75%). W badaniach długookresowych, bezpieczeństwo i skuteczność syldeńafilu utrzymywały się na niezmienionym poziomie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Sildenafil jest wchłaniany szybko. Po podaniu doustnym na czczo, maksymalne stężenia w osoczu występują po 30 do 120 min (mediana wynosi 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} syldeńafilu zwiększają się proporcjonalnie do dawki.

Podanie syldeńafilu podczas posiłku zmniejsza szybkość jego absorpcji; średnie opóźnienie t_{max} syldeńafilu wynosi 60 minut, a średnie zmniejszenie C_{max} wynosi 29%.

Dystrybucja:

Średnia objętość dystrybucji syldeńafilu w stanie stacjonarnym (V_d) wynosi 105 l, co wskazuje na przenikanie leku do tkanek. Po zastosowaniu pojedynczej dawki doustnej 100 mg, średnie

maksymalne całkowite stężenie syldenafile w osoczu wynosiło około 440 ng/ml (CV 40%). Ponieważ syldenafil (i jego główny krążący N-demetylo metabolit) wiąże się z białkami osocza w 96%, powoduje to, że średnie maksymalne stężenie wolnej postaci syldenafile wynosi 18 ng/ml (38 nM). Stopień wiązania z białkami nie zależy od całkowitych stężeń leku.

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

Metabolizm:

Syldenafil jest metabolizowany przede wszystkim przez izoenzymy mikrosomalne wątroby, w tym przez CYP3A4 (w większym stopniu) i przez CYP2C9 (w mniejszym stopniu). Główny krążący metabolit powstaje w wyniku N-demetylacji syldenafile. Ten metabolit wykazuje podobny do syldenafile profil selektywności w stosunku do fosfodiesteraz a działanie metabolitu na PDE5 określono *in vitro* na około 50% siły działania leku macierzystego. Stężenie tego metabolitu w osoczu odpowiada około 40% stężenia syldenafile. N-demetylo metabolit podlega dalszym przemianom metabolicznym; jego okres półtrwania w fazie końcowej wynosi około 4 godziny.

Wydalanie:

Całkowity klirens syldenafile wynosi 41 l/godz., co daje okres półtrwania w fazie końcowej 3-5 godzin. Syldenafil, zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym, wydany 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

Pacjenci w podeszłym wieku:

U zdrowych ochotników (w wieku 65 lat lub starszych) stwierdzono zmniejszony klirens syldenafile, co powodowało, że stężenie syldenafile i jego czynnego 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 syldenafile w osoczu zwiększyło się w przybliżeniu o 40%.

Niewydolność nerek:

U ochotników z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym i umiarkowanym (klirens kreatyniny od 30 do 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 średni wzrost AUC i C_{max} odpowiednio o 100% i 88% w porównaniu do osób w tym samym wieku i bez zaburzenia czynności nerek. Znamienne zwiększały się ponadto wartości AUC i C_{max} N-demetylo metabolitu, odpowiednio o 79% i 200%.

Niewydolność wątroby:

U ochotników z marskością wątroby o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym (A i B wg. skali Child-Pugh), 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, 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 tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Kroscarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Otoczka Opadry Red 06B 55000
Hypromeloza
Czerwień koszenilowa (E124), lak
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Indygotyna (E132), lak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnej temperatury przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowych pudełkach zawierające po 1, 2, 4, 8, 12, 60 lub 90 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Kubickiego 11
02 – 954 Warszawa

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

Pozwolenie nr 20080

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

10.05.2012

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

10.05.2013