

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sildenafil ratiopharm 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 25 mg syldenafile w postaci cytrynianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Niebieskie owalne tabletki powlekane z krawędzią

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 syldenafile niezbędna jest stymulacja seksualna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne

Stosowanie u dorosłych:

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

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

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 syldenafile należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji leku, dawka może być zwiększona do 50 mg lub 100 mg.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lek Sildenafil ratiopharm 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 leczenia od dawki 25 mg syldenafilu (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną leku lub na którykolwiek ze składników leku.

Ze względu na wpływ syldenafilu 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 syldenafilu z lekami uwalniającymi tlenek azotu (np. azotanem amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci.

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

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

Nie badano bezpieczeństwa stosowania syldenafilu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, niedociśnieniem (ciśnienie krwi $< 90/50$ mmHg), po niedawno przebytym udarze lub zawale mięśnia sercowego oraz z rozpoznanymi dziedzicznymi zmianami degeneracyjnymi siatkówki, takimi jak retinopatia barwnikowa (niewielka część tych pacjentów ma genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości fosfodiesterazy siatkówki). W związku z tym stosowanie syldenafilu 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 potencjalnych 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. Sildenafil, wykazując właściwość rozszerzania naczyń, powoduje niewielkie, przemijające obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1). Przed przepisaniem syldenafilu lekarz powinien ocenić, czy pacjent, z uwagi na pewne choroby zasadnicze, może być podatny na działanie rozszerzające naczynia, szczególnie w czasie aktywności seksualnej. Zwiększoną wrażliwość na środki rozszerzające naczynia krwionośne wykazują pacjenci z lewokomorowym zaburzeniem odpływu krwi (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 nasila hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu leku na rynek zgłaszano przypadki ciężkich zaburzeń czynności układu sercowo-naczyniowego, takich jak zawał mięśnia sercowego, niestabilna dusznica bolesna, nagła śmierć sercowa, niemierność komorowa, krwotok mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienności (TIA), nadciśnienie czy niedociśnienie, które były związane czasowo ze stosowaniem syldenafile. Większość z tych pacjentów, lecz nie wszyscy, miała czynniki ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Wiele z tych zdarzeń wystąpiło w czasie stosunku seksualnego lub wkrótce po jego zakończeniu. W kilku przypadkach zdarzenia te wystąpiły wkrótce po zastosowaniu syldenafile zanim doszło do aktywności seksualnej. Nie jest możliwe jednoznaczne określenie zależności pomiędzy powyższymi zdarzeniami a czynnikami, które je mogły wywołać.

Preparaty 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) oraz ze schorzeniami predysponującymi do wystąpienia priapizmu (np. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi lub białaczka).

Dotychczas nie zbadano bezpieczeństwa oraz skuteczności jednoczesnego stosowania syldenafile oraz innych metod leczenia zaburzeń erekcji. W związku z tym nie zaleca się stosowania takich połączeń.

Zgłaszano przypadki zaburzeń widzenia i nietętniczej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego w związku z przyjmowaniem syldenafile i innych inhibitorów PDE5. Pacjentowi należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia przerwał przyjmowanie syldenafile 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 stosowanie obu leków może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych chorych (patrz punkt 4.5). Efekt ten najczęściej występuje 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 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. Nie ma informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafile u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub czynną chorobą wrzodową. U tych pacjentów syldenafile należy stosować jedynie po dokładnym rozważeniu możliwych korzyści i zagrożeń.

Lek Sildenafil ratiopharm nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na syldenafile

Badania *in vitro*:

Syldenafile metabolizowany jest głównie przez izoenzym 3A4 i w mniejszym stopniu 2C9 cytochromu P450 (CYP). W związku z tym 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 czy cymetydyna). Pomimo, że u pacjentów tych nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zdarzeń 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% (czterokrotne zwiększenie) i wzrost AUC syldenafilem w surowicy o 1000% (jedenastokrotny wzrost). Po upływie 24 godzin stężenie syldenafilem w surowicy wynosiło wciąż ok. 200 ng/ml w porównaniu ze stężeniem ok. 5 ng/ml występującym po podaniu samego syldenafilem. Wyniki te są zgodne ze znaczącym wpływem rytonawiru na liczną grupę substratów cytochromu P450. Syldenafil nie miał wpływu na parametry farmakokinetyki 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 również 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 miał wpływu na parametry farmakokinetyczne sakwinawiru (patrz punkt 4.2). Można spodziewać się, że silniejsze inhibitory CYP3A4, takie jak ketokonazol i itakonazol, mogłyby 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), spowodowało zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na syldenafil (AUC) o 182%. W badaniach obejmujących zdrowych mężczyzn, ochotników, nie wykazano wpływu stosowania azytromycyny (500 mg dziennie przez 3 dni) na AUC, C_{max} , t_{max} , stałą eliminacji i okres półtrwania syldenafilem oraz jego głównego krążącego metabolitu. Zastosowanie cymetydyny (będącej inhibitorem cytochromu P450 i nieswoistym inhibitorem CYP3A4) w dawce 800 mg u zdrowych ochotników jednocześnie z syldenafilem (50 mg) spowodowało zwiększenie stężenia syldenafilem w osoczu o 56%.

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

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

Nie przeprowadzono swoistych badań interakcji wszystkich produktów leczniczych, jednak analiza populacyjna danych farmakokinetycznych nie wykazała 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 i pokrewnych leków moczopędnych, diuretyków pętlowych i oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów kanału wapniowego, leków beta-adrenolitycznych czy indukujących enzymy układu CYP450 (takich jak ryfampicyna czy barbiturany).

Nikorandyl stanowi połączenie 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 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Biorąc pod uwagę, że największe obserwowane stężenia sildenafilu w surowicy (po zastosowaniu zalecanych dawek) wynoszą około $1 \mu M$, jest mało prawdopodobne by sildenafil wpływał na klirens substratów tych izoenzymów.

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

Badania *in vivo*

Zgodnie ze znanym działaniem sildenafilu na szlak metaboliczny tlenek azotu/cGMP (patrz punkt 5.1) wykazano, że sildenafil nasila hipotensyjne działanie azotanów, w związku z czym 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 α -adrenolityczne może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych chorych. Efekt ten najczęściej występuje w ciągu 4 godzin od podania sildenafilu (patrz punkt 4.2 i 4.4). W trzech badaniach dotyczących swoistych interakcji międzylekowych, lek α -adrenolityczny 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), ustabilizowanych w wyniku leczenia doksazosyną. W badanych populacjach średnie dodatkowe obniżenie wartości ciśnienia krwi w pozycji leżącej wyniosło, odpowiednio, 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. Po jednoczesnym podaniu sildenafilu i doksazosyny pacjentom uprzednio ustabilizowanym w wyniku leczenia doksazosyną, w nielicznych przypadkach informowano o występowaniu objawów niedociśnienia ortostatycznego. Obejmowały one zawroty głowy oraz uczucie oszołomienia, ale nie dochodziło do omdleń.

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

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

Sildenafil (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 sildenafil (w porównaniu do stosujących placebo) jednocześnie z następującymi lekami hipotensyjnymi: lekami moczopędnymi, lekami beta-adrenolitycznymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami angiotensyny II, preparatami przeciwnadciśnieniowymi (działającymi rozszerzająco na naczynia i ośrodkowo), lekami blokującymi neurony adrenergiczne, antagonistami kanału wapniowego i lekami alfa-adrenolitycznymi. W ramach swoistego badania interakcji, po jednoczesnym zastosowaniu sildenafilu (100 mg) i amlodypiny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, stwierdzono dodatkowe zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, mierzonego w pozycji leżącej, o 8 mmHg. Dodatkowe zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej wynosiło 7 mmHg. Wartości dodatkowego zmniejszenia ciśnienia krwi były podobne do obserwowanych po podaniu zdrowym ochotnikom samego sildenafilu (patrz punkt 5.1).

Sildenafil (100 mg) nie wpływał na farmakokinetykę stanu równowagi inhibitorów proteazy HIV: sakwinawiru i rytonawiru, które są substratami CYP3A4.

4.6 Cięża i laktacja

Lek Sildenafil ratiopharm nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

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 zaburzeń widzenia, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na syldenafil przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdu czy obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa syldenafilem oparty jest na danych dotyczących 8691 pacjentów, którzy otrzymywali go w 67 badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Działania niepożądane najczęściej zgłaszane przez pacjentów przyjmujących syldenafil w badaniach klinicznych to ból głowy, uderzenia gorąca, niestrawność, zaburzenia widzenia, niedrożność nosa, zawroty głowy oraz zaburzenia widzenia barwnego.

Dane dotyczące działań niepożądanych gromadzone w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po dopuszczeniu leku do obrotu dotyczą okresu ponad 9 lat. Ponieważ nie wszystkie działania niepożądane są zgłaszane 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 w badaniach klinicznych przewyższała częstość występowania analogicznych zdarzeń u pacjentów przyjmujących placebo. Działania te pogrupowano wg klasyfikacji układowo-narządowej, i częstości 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 ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, których częstość występowania w kontrolowanych badaniach klinicznych przewyższała częstość występowania analogicznych zdarzeń u pacjentów przyjmujących placebo oraz istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, które miały miejsce po dopuszczeniu leku do obrotu.

<u>Grupa układowo-narządowa</u>	<u>Działania niepożądane</u>
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bardzo często	Bóle głowy
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Senność, niedoczulica
Rzadko	Udar naczyniowy mózgu, omdlenie
Częstość nieznaną	Przemijający napad niedokrwienny, drgawki, drgawki nawracające
<i>Zaburzenia oka</i>	
Często	Zaburzenia widzenia, zaburzenia widzenia barwnego
Niezbyt często	Zaburzenia spojówek, zaburzenia oka, zaburzenia łzawienia, inne zaburzenia oka
Częstość nieznaną	Nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION), niedrożność naczyń

<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	siatkówki, ubytki pola widzenia.
Niezbyt często	Zawroty głowy, szum w uszach
Rzadko	Utrata słuchu*
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Często	Uderzenia gorąca
Rzadko	Nadciśnienie, niedociśnienie
<i>Zaburzenia serca</i>	
Niezbyt często	Kołatania serca, tachykardia
Rzadko	Zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków,
Częstość nieznana	Arytmia komorowa, niestabilna dusznica bolesna, nagła śmierć sercowa
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Często	Niedrożność nosa
Rzadko	Krwawienie z nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często	Niestrawność
Niezbyt często	Wymioty, nudności, suchość w ustach
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Niezbyt często	Wysypka skórna
Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona (<i>ang. Steven Johnson Syndrome, SJS</i>), Martwica toksyczna naskórka (<i>TEN, ang. Toxic Epidermal Necrolysis</i>)
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Niezbyt często	Ból mięśniowy
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
Częstość nieznana	Priapizm, przedłużona erekcja
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Niezbyt często	Przyspieszona akcja serca

* Zaburzenia ucha: Nagła utrata słuchu. Nagłe osłabienie słuchu lub jego całkowita utrata były zgłaszane w niewielkiej liczbie przypadków w badaniach klinicznych i porejestacyjnych, w których stosowano wszystkie inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5), w tym syldenafil.

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, niedrożność nosa, zmiany widzenia) była zwiększona.

W przypadkach przedawkowania, w zależności od występujących 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 zwiększenia klirensu leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji. Kod ATC: G04BE03

Sildenafil jest lekiem do stosowania doustnego, przeznaczonym do leczenia zaburzeń erekcji. W naturalnych warunkach, tzn. przy pobudzeniu seksualnym, przywraca on 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, zwiększając poziom cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP), co z kolei powoduje rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych i umożliwia napływ krwi do prącia.

Sildenafil jest silnym 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 tlenku azotu na tę tkankę. W czasie pobudzenia seksualnego, gdy dochodzi do aktywacji szlaku metabolicznego NO/cGMP, zahamowanie aktywności PDE5 przez sildenafil powoduje wzrost zawartości 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 izoenzym PDE5, który bierze udział w mechanizmie erekcji. Wpływa na PDE5 silniej niż na inne znane fosfodiesterazy. Działa dziesięciokrotnie bardziej selektywnie, niż na PDE6, izoenzym biorący udział w przekazywaniu bodźców świetlnych przez siatkówkę oka. Sildenafil stosowany w maksymalnych zalecanych dawkach, działa na PDE5 osiemdziesięciokrotnie bardziej selektywnie, niż na PDE1 oraz ponad siedemsetkrotnie bardziej selektywnie niż 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.

W celu oceny przedziału czasowego, w jakim sildenafil (po podaniu) 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 średni czas osiągnięcia erekcji o sztywności 60% (wystarczającej do odbycia stosunku płciowego) wynosił 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 przemijające zmniejszenie ciśnienia krwi, w większości przypadków bez efektów klinicznych. Średnie maksymalne zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej po doustnej dawce 100 mg wynosiło 8,4 mmHg. Odpowiadająca temu zmiana ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej wynosiła 5,5 mmHg. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi jest konsekwencją rozszerzającego naczynia krwionośne działania sildenafilu, prawdopodobnie wynikającego ze zwiększenia stężenia cGMP w mięśniach gładkich naczyń. Jednorazowe 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 zostały zmniejszone odpowiednio o 7% i 6% w porównaniu do wartości wyjściowych. Średnie ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej zostało zmniejszone o 9%. Sildenafil nie wpływał na pojemność minutową serca i nie pogarszał przepływu krwi przez zwężone tętnice wieńcowe.

W badaniu wysiłkowym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanym placebo, obejmującym 144 pacjentów z zaburzeniami erekcji i przewlekłą stabilną dusznicą bolesną, którzy stale przyjmowali leki przeciwdusznicy (z wyjątkiem azotanów) nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w zakresie czasu do wystąpienia objawów dusznicy, pomiędzy pacjentami przyjmującymi sildenafil i placebo.

U niektórych osób godzinę po zastosowaniu dawki 100 mg leku, za pomocą testu rozróżniania barw Farnswortha-Munsell'a 100, stwierdzono niewielkie, przemijające utrudnienie rozróżniania kolorów (niebieskiego/zielonego). Działania tego nie obserwowano już po upływie 2 godzin od przyjęcia leku. Sugeruje się, że mechanizmem odpowiedzialnym za zaburzenia rozróżniania kolorów jest zahamowanie aktywności izoenzymu PDE6, biorącego udział w kaskadzie przewodzenia bodźca świetlnego w siatkówce. Syldenafilem nie wpływa na ostrość ani na kontrastowość widzenia. W niewielkim badaniu klinicznym (9 pacjentów) kontrolowanym placebo obejmującym pacjentów z udokumentowaną wczesną postacią związaną z wiekiem zwyrodnienia plamki żółtej (AMD), syldenafilem w pojedynczej dawce 100 mg nie wpływał istotnie na przeprowadzone testy widzenia (ostrość widzenia, siatka Amslera, test rozróżniania kolorów symulujący światła uliczne, perymetr Humphreya oraz wrażliwość na światło).

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

Dalsze informacje z badań klinicznych

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

W badaniach, w których zastosowano stałą dawkę leku, poprawę erekcji stwierdzono u 62% pacjentów (dla dawki 25 mg), 74% (dla dawki 50 mg) oraz 82% (dla dawki 100 mg) w porównaniu do 25% pacjentów przyjmujących placebo. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że częstość przerwania terapii syldenafilem była mała i zbliżona 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%), 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 (TURP) (61%), pacjenci po radykalnej prostatektomii (43%), pacjenci po urazach 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 szybko wchłaniany. Po podaniu doustnym na czczo, maksymalne stężenie w osoczu obserwowane jest po 30-120 min (średnio 60 min). Średnia całkowita biodostępność po podaniu 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 wchłaniania; średnie wydłużenie 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 dystrybucję leku do tkanek. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 100 mg, średnie maksymalne stężenie syldenafilem w osoczu wynosi około 440 ng/ml (CV 40%). Ponieważ syldenafilem i jego główny krążący N-demetylo metabolit wiążą się z białkami osocza w około 96%, średnie maksymalne stężenie

wolnej postaci syldenafile w osoczu wynosi 18 ng/ml (38 nM). Stopień wiązania z białkami nie zależy od całkowitego stężenia leku.

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

Metabolizm:

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

Eliminacja:

Całkowity klirens syldenafile wynosi 41 l/godz., co daje okres półtrwania 3- 5 godz. Syldenafil 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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Niewydolność 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 została zmieniona. W porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku, bez współistniejącego zaburzenia czynności nerek, średnie wartości AUC i $C_{\max}$ N-demetylo metabolitu były zwiększone o, odpowiednio 126% i 73%. Jednakże 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 był zmniejszony, co powodowało zwiększenie średnich wartości AUC i $C_{\max}$ syldenafile o, odpowiednio, 100% i 88% w porównaniu do ochotników w tym samym wieku bez zaburzenia czynności nerek. Ponadto znacząco zwiększone były wartości AUC (o 79%) i $C_{\max}$ (o 200%) N-demetylo metabolitu.

Niewydolność wątroby

U ochotników z łagodną lub umiarkowaną marskością wątroby (A i B wg. Childa-Pugh'a), klirens syldenafile był zmniejszony, co powodowało wzrost wartości AUC (o 84%) i $C_{\max}$ (o 47%) w porównaniu do ochotników w tym samym wieku bez zaburzenia 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

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Wodorofosforan wapnia (bezwodny)
Talk
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek
Żelaza tlenek czerwony
Indygotyna - lak aluminowy.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVdC/PVC/Aluminium

Opakowania zawierające 1, 2, 4, 8 lub 12 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germany
info@ratiopharm.de

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

EU/1/09/603/001
EU/1/09/603/002
EU/1/09/603/003
EU/1/09/603/004
EU/1/09/603/013

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 grudnia 2009.

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sildenafil ratiopharm 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę powlekana zawiera 50 mg syldenafile w postaci cytrynianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Niebieskie podługzne tabletki powlekane z krawędzią

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 syldenafile niezbędna jest stymulacja seksualna.

4.3 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne

Stosowanie u dorosłych:

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

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

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 syldenafile należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji leku, dawka może być zwiększona do 50 mg lub 100 mg.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lek Sildenafil ratiopharm 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 leczenia od dawki 25 mg syldenafilu (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną leku lub na którykolwiek ze składników leku.

Ze względu na wpływ syldenafilu 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 syldenafilu z lekami uwalniającymi tlenek azotu (np. azotanem amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci.

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

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

Nie badano bezpieczeństwa stosowania syldenafilu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, niedociśnieniem (ciśnienie krwi $< 90/50$ mmHg), po niedawno przeżytym udarze lub zawale mięśnia sercowego oraz z rozpoznanymi dziedzicznymi zmianami degeneracyjnymi siatkówki, takimi jak retinopatia barwnikowa (niewielka część tych pacjentów ma genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości fosfodiesterazy siatkówki). W związku z tym stosowanie syldenafilu 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 potencjalnych 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. Sildenafil, wykazując właściwość rozszerzania naczyń, powoduje niewielkie, przemijające obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1). Przed przepisaniem syldenafilu lekarz powinien ocenić, czy pacjent, z uwagi na pewne choroby zasadnicze, może być podatny na działanie rozszerzające naczynia, szczególnie w czasie aktywności seksualnej. Zwiększoną wrażliwość na środki rozszerzające naczynia krwionośne wykazują pacjenci z lewokomorowym zaburzeniem odpływu krwi (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 nasila hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu leku na rynek zgłaszano przypadki ciężkich zaburzeń czynności układu sercowo-naczyniowego, takich jak zawał mięśnia sercowego, niestabilna dusznica bolesna, nagła śmierć sercowa, niemierność komorowa, krwotok mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienności (TIA), nadciśnienie czy niedociśnienie, które były związane czasowo ze stosowaniem syldenafile. Większość z tych pacjentów, lecz nie wszyscy, miała czynniki ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Wiele z tych zdarzeń wystąpiło w czasie stosunku seksualnego lub wkrótce po jego zakończeniu. W kilku przypadkach zdarzenia te wystąpiły wkrótce po zastosowaniu syldenafile zanim doszło do aktywności seksualnej. Nie jest możliwe jednoznaczne określenie zależności pomiędzy powyższymi zdarzeniami a czynnikami, które je mogły wywołać.

Preparaty 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) oraz ze schorzeniami predysponującymi do wystąpienia priapizmu (np. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi lub białaczka).

Dotychczas nie zbadano bezpieczeństwa oraz skuteczności jednoczesnego stosowania syldenafile oraz innych metod leczenia zaburzeń erekcji. W związku z tym nie zaleca się stosowania takich połączeń.

Zgłaszano przypadki zaburzeń widzenia i nietętniczej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego w związku z przyjmowaniem syldenafile i innych inhibitorów PDE5. Pacjentowi należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia przerwał przyjmowanie syldenafile 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 stosowanie obu leków może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych chorych (patrz punkt 4.5). Efekt ten najczęściej występuje 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 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. Nie ma informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafile u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub czynną chorobą wrzodową. U tych pacjentów syldenafile należy stosować jedynie po dokładnym rozważeniu możliwych korzyści i zagrożeń.

Lek Sildenafil ratiopharm nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na sildenafil

Badania *in vitro*:

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

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 czy cymetydyna). Pomimo, że u pacjentów tych nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zdarzeń 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% (czterokrotne zwiększenie) i wzrost AUC syldenafilem w surowicy o 1000% (jedenastokrotny wzrost). Po upływie 24 godzin stężenie syldenafilem w surowicy wynosiło wciąż ok. 200 ng/ml w porównaniu ze stężeniem ok. 5 ng/ml występującym po podaniu samego syldenafilem. Wyniki te są zgodne ze znaczącym wpływem rytonawiru na liczną grupę substratów cytochromu P450. Syldenafil nie miał wpływu na parametry farmakokinetyki 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 również 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 miał wpływu na parametry farmakokinetyczne sakwinawiru (patrz punkt 4.2). Można spodziewać się, że silniejsze inhibitory CYP3A4, takie jak ketokonazol i itakonazol, mogłyby 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), spowodowało zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na syldenafil (AUC) o 182%. W badaniach obejmujących zdrowych mężczyzn, ochotników, nie wykazano wpływu stosowania azytromycyny (500 mg dziennie przez 3 dni) na AUC, $C_{\max}$, $t_{\max}$, stałą eliminacji i okres półtrwania syldenafilem oraz jego głównego krążącego metabolitu. Zastosowanie cymetydyny (będącej inhibitorem cytochromu P450 i nieswoistym inhibitorem CYP3A4) w dawce 800 mg u zdrowych ochotników jednocześnie z syldenafilem (50 mg) spowodowało zwiększenie stężenia syldenafilem w osoczu o 56%.

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

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

Nie przeprowadzono swoistych badań interakcji wszystkich produktów leczniczych, jednak analiza populacyjna danych farmakokinetycznych nie wykazała wpływu na farmakokinetykę syldenafilem leków z grupy inhibitorów CYP2C9 (takich jak tolbutamid, warfaryna, fenytoina), inhibitorów CYP2D6 (takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), tiazydowych i pokrewnych leków moczopędnych, diuretyków pętlowych i oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów kanału wapniowego, leków beta-adrenolitycznych czy indukujących enzymy układu CYP450 (takich jak ryfampicyna czy barbiturany).

Nikorandyl stanowi połączenie 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 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Biorąc pod uwagę, że największe obserwowane stężenia sildenafilu w surowicy (po zastosowaniu zalecanych dawek) wynoszą około $1 \mu M$, jest mało prawdopodobne by sildenafil wpływał na klirens substratów tych izoenzymów.

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

Badania *in vivo*

Zgodnie ze znanym działaniem sildenafilu na szlak metaboliczny tlenek azotu/cGMP (patrz punkt 5.1) wykazano, że sildenafil nasila hipotensyjne działanie azotanów, w związku z czym 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 α -adrenolityczne może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych chorych. Efekt ten najczęściej występuje w ciągu 4 godzin od podania sildenafilu (patrz punkt 4.2 i 4.4). W trzech badaniach dotyczących swoistych interakcji międzylekowych, lek α -adrenolityczny 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), ustabilizowanych w wyniku leczenia doksazosyną. W badanych populacjach średnie dodatkowe obniżenie wartości ciśnienia krwi w pozycji leżącej wyniosło, odpowiednio, 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. Po jednoczesnym podaniu sildenafilu i doksazosyny pacjentom uprzednio ustabilizowanym w wyniku leczenia doksazosyną, w nielicznych przypadkach informowano o występowaniu objawów niedociśnienia ortostatycznego. Obejmowały one zawroty głowy oraz uczucie oszołomienia, ale nie dochodziło do omdleń.

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

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

Sildenafil (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 sildenafil (w porównaniu do stosujących placebo) jednocześnie z następującymi lekami hipotensyjnymi: lekami moczopędnymi, lekami beta-adrenolitycznymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami angiotensyny II, preparatami przeciwnadciśnieniowymi (działającymi rozszerzająco na naczynia i ośrodkowo), lekami blokującymi neurony adrenergiczne, antagonistami kanału wapniowego i lekami alfa-adrenolitycznymi. W ramach swoistego badania interakcji, po jednoczesnym zastosowaniu sildenafilu (100 mg) i amlodypiny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, stwierdzono dodatkowe zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, mierzonego w pozycji leżącej, o 8 mmHg. Dodatkowe zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej wynosiło 7 mmHg. Wartości dodatkowego zmniejszenia ciśnienia krwi były podobne do obserwowanych po podaniu zdrowym ochotnikom samego sildenafilu (patrz punkt 5.1).

Sildenafil (100 mg) nie wpływał na farmakokinetykę stanu równowagi inhibitorów proteazy HIV: sakwinawiru i rytonawiru, które są substratami CYP3A4.

4.6 Cięża i laktacja

Lek Sildenafil ratiopharm nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

W badaniach nad rozrodnością 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 zaburzeń widzenia, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na syldenafil przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdu czy obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa syldenafilem oparty jest na danych dotyczących 8691 pacjentów, którzy otrzymywali go w 67 badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Działania niepożądane najczęściej zgłaszane przez pacjentów przyjmujących syldenafil w badaniach klinicznych to ból głowy, uderzenia gorąca, niestrawność, zaburzenia widzenia, niedrożność nosa, zawroty głowy oraz zaburzenia widzenia barwnego.

Dane dotyczące działań niepożądanych gromadzone w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po dopuszczeniu leku do obrotu dotyczą okresu ponad 9 lat. Ponieważ nie wszystkie działania niepożądane są zgłaszane 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 w badaniach klinicznych przewyższała częstość występowania analogicznych zdarzeń u pacjentów przyjmujących placebo. Działania te pogrupowano wg klasyfikacji układowo-narządowej, i częstości 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 ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, których częstość występowania w kontrolowanych badaniach klinicznych przewyższała częstość występowania analogicznych zdarzeń u pacjentów przyjmujących placebo oraz istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, które miały miejsce po dopuszczeniu leku do obrotu.

<u>Grupa układowo-narządowa</u>	<u>Działania niepożądane</u>
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bardzo często	Bóle głowy
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Senność, niedoczulica
Rzadko	Udar naczyniowy mózgu, omdlenie
Częstość nieznaną	Przemijający napad niedokrwienny, drgawki, drgawki nawracające
<i>Zaburzenia oka</i>	
Często	Zaburzenia widzenia, zaburzenia widzenia barwnego
Niezbyt często	Zaburzenia spojówek, zaburzenia oka, zaburzenia łzawienia, inne zaburzenia oka
Częstość nieznaną	Nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION), niedrożność naczyń

<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	siatkówki, ubytki pola widzenia.
Niezbyt często	Zawroty głowy, szum w uszach
Rzadko	Utrata słuchu*
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Często	Uderzenia gorąca
Rzadko	Nadciśnienie, niedociśnienie
<i>Zaburzenia serca</i>	
Niezbyt często	Kołatania serca, tachykardia
Rzadko	Zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków,
Częstość nieznana	Arytmia komorowa, niestabilna dusznica bolesna, nagła śmierć sercowa
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Często	Niedrożność nosa
Rzadko	Krwawienie z nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często	Niestrawność
Niezbyt często	Wymioty, nudności, suchość w ustach
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Niezbyt często	Wysypka skórna
Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona (<i>ang. Steven Johnson Syndrome, SJS</i>), Martwica toksyczna naskórka (<i>TEN, ang. Toxic Epidermal Necrolysis</i>)
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Niezbyt często	Ból mięśniowy
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
Częstość nieznana	Priapizm, przedłużona erekcja
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Niezbyt często	Przyspieszona akcja serca

* Zaburzenia ucha: Nagła utrata słuchu. Nagłe osłabienie słuchu lub jego całkowita utrata były zgłaszane w niewielkiej liczbie przypadków w badaniach klinicznych i porejestacyjnych, w których stosowano wszystkie inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5), w tym syldenafil.

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, niedrożność nosa, zmiany widzenia) była zwiększona.

W przypadkach przedawkowania, w zależności od występujących 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 zwiększenia klirensu leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji. Kod ATC: G04BE03

Sildenafil jest lekiem do stosowania doustnego, przeznaczonym do leczenia zaburzeń erekcji. W naturalnych warunkach, tzn. przy pobudzeniu seksualnym, przywraca on 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, zwiększając poziom cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP), co z kolei powoduje rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych i umożliwia napływ krwi do prącia.

Sildenafil jest silnym 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 tlenku azotu na tę tkankę. W czasie pobudzenia seksualnego, gdy dochodzi do aktywacji szlaku metabolicznego NO/cGMP, zahamowanie aktywności PDE5 przez sildenafil powoduje wzrost zawartości 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 izoenzym PDE5, który bierze udział w mechanizmie erekcji. Wpływa na PDE5 silniej niż na inne znane fosfodiesterazy. Działa dziesięciokrotnie bardziej selektywnie, niż na PDE6, izoenzym biorący udział w przekazywaniu bodźców świetlnych przez siatkówkę oka. Sildenafil stosowany w maksymalnych zalecanych dawkach, działa na PDE5 osiemdziesięciokrotnie bardziej selektywnie, niż na PDE1 oraz ponad siedemsetkrotnie bardziej selektywnie niż 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.

W celu oceny przedziału czasowego, w jakim sildenafil (po podaniu) 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 średni czas osiągnięcia erekcji o sztywności 60% (wystarczającej do odbycia stosunku płciowego) wynosił 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 przemijające zmniejszenie ciśnienia krwi, w większości przypadków bez efektów klinicznych. Średnie maksymalne zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej po doustnej dawce 100 mg wynosiło 8,4 mmHg. Odpowiadająca temu zmiana ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej wynosiła 5,5 mmHg. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi jest konsekwencją rozszerzającego naczynia krwionośne działania sildenafilu, prawdopodobnie wynikającego ze zwiększenia stężenia cGMP w mięśniach gładkich naczyń. Jednorazowe 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 zostały zmniejszone odpowiednio o 7% i 6% w porównaniu do wartości wyjściowych. Średnie ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej zostało zmniejszone o 9%. Sildenafil nie wpływał na pojemność minutową serca i nie pogarszał przepływu krwi przez zwężone tętnice wieńcowe.

W badaniu wysiłkowym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanym placebo, obejmującym 144 pacjentów z zaburzeniami erekcji i przewlekłą stabilną dusznicą bolesną, którzy stale przyjmowali leki przeciwdusznicy (z wyjątkiem azotanów) nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w zakresie czasu do wystąpienia objawów dusznicy, pomiędzy pacjentami przyjmującymi sildenafil i placebo.

U niektórych osób godzinę po zastosowaniu dawki 100 mg leku, za pomocą testu rozróżniania barw Farnswortha-Munsell'a 100, stwierdzono niewielkie, przemijające utrudnienie rozróżniania kolorów (niebieskiego/zielonego). Działania tego nie obserwowano już po upływie 2 godzin od przyjęcia leku. Sugeruje się, że mechanizmem odpowiedzialnym za zaburzenia rozróżniania kolorów jest zahamowanie aktywności izoenzymu PDE6, biorącego udział w kaskadzie przewodzenia bodźca świetlnego w siatkówce. Syldenafilem nie wpływa na ostrość ani na kontrastowość widzenia. W niewielkim badaniu klinicznym (9 pacjentów) kontrolowanym placebo obejmującym pacjentów z udokumentowaną wczesną postacią związaną z wiekiem zwyrodnienia plamki żółtej (AMD), syldenafilem w pojedynczej dawce 100 mg nie wpływał istotnie na przeprowadzone testy widzenia (ostrość widzenia, siatka Amslera, test rozróżniania kolorów symulujący światła uliczne, perymetr Humphreya oraz wrażliwość na światło).

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

Dalsze informacje z badań klinicznych

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

W badaniach, w których zastosowano stałą dawkę leku, poprawę erekcji stwierdzono u 62% pacjentów (dla dawki 25 mg), 74% (dla dawki 50 mg) oraz 82% (dla dawki 100 mg) w porównaniu do 25% pacjentów przyjmujących placebo. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że częstość przerwania terapii syldenafilem była mała i zbliżona 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%), 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 (TURP) (61%), pacjenci po radykalnej prostatektomii (43%), pacjenci po urazach 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 szybko wchłaniany. Po podaniu doustnym na czczo, maksymalne stężenie w osoczu obserwowane jest po 30-120 min (średnio 60 min). Średnia całkowita biodostępność po podaniu 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 wchłaniania; średnie wydłużenie 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 dystrybucję leku do tkanek. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 100 mg, średnie maksymalne stężenie syldenafilem w osoczu wynosi około 440 ng/ml (CV 40%). Ponieważ syldenafilem i jego główny krążący N-demetylo metabolit wiążą się z białkami osocza w około 96%, średnie maksymalne stężenie

wolnej postaci syldenafile w osoczu wynosi 18 ng/ml (38 nM). Stopień wiązania z białkami nie zależy od całkowitego stężenia leku.

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

Metabolizm:

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

Eliminacja:

Całkowity klirens syldenafile wynosi 41 l/godz., co daje okres półtrwania 3- 5 godz. Syldenafil 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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Niewydolność 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 została zmieniona. W porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku, bez współistniejącego zaburzenia czynności nerek, średnie wartości AUC i $C_{\max}$ N-demetylo metabolitu były zwiększone o, odpowiednio 126% i 73%. Jednakże 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 był zmniejszony, co powodowało zwiększenie średnich wartości AUC i $C_{\max}$ syldenafile o, odpowiednio, 100% i 88% w porównaniu do ochotników w tym samym wieku bez zaburzenia czynności nerek. Ponadto znacząco zwiększone były wartości AUC (o 79%) i $C_{\max}$ (o 200%) N-demetylo metabolitu.

Niewydolność wątroby

U ochotników z łagodną lub umiarkowaną marskością wątroby (A i B wg. Childa-Pugh'a), klirens syldenafile był zmniejszony, co powodowało wzrost wartości AUC (o 84%) i $C_{\max}$ (o 47%) w porównaniu do ochotników w tym samym wieku bez zaburzenia 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

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Wodorofosforan wapnia (bezwodny)
Talk
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek
Żelaza tlenek czerwony
Indygotyna - lak aluminowy.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVdC/PVC/Aluminium

Opakowania zawierające 1, 2, 4, 8 lub 12 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germany
info@ratiopharm.de

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

EU/1/09/603/005
EU/1/09/603/006
EU/1/09/603/007
EU/1/09/603/008
EU/1/09/603/014

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 grudnia 2009.

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sildenafil ratiopharm 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę powlekana zawiera 100 mg syldenafile w postaci cytrynianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Niebieskie podługzne tabletki powlekane z krawędzią

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 syldenafile niezbędna jest stymulacja seksualna.

4.4 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne

Stosowanie u dorosłych:

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

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

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 syldenafile należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji leku, dawka może być zwiększona do 50 mg lub 100 mg.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lek Sildenafil ratiopharm 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 leczenia od dawki 25 mg syldenafilu (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną leku lub na którykolwiek ze składników leku.

Ze względu na wpływ syldenafilu 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 syldenafilu z lekami uwalniającymi tlenek azotu (np. azotanem amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci.

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

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

Nie badano bezpieczeństwa stosowania syldenafilu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, niedociśnieniem (ciśnienie krwi < 90/50 mmHg), po niedawno przeżytym udarze lub zawale mięśnia sercowego oraz z rozpoznanymi dziedzicznymi zmianami degeneracyjnymi siatkówki, takimi jak retinopatia barwnikowa (niewielka część tych pacjentów ma genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości fosfodiesterazy siatkówki). W związku z tym stosowanie syldenafilu 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 potencjalnych 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. Sildenafil, wykazując właściwość rozszerzania naczyń, powoduje niewielkie, przemijające obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1). Przed przepisaniem syldenafilu lekarz powinien ocenić, czy pacjent, z uwagi na pewne choroby zasadnicze, może być podatny na działanie rozszerzające naczynia, szczególnie w czasie aktywności seksualnej. Zwiększoną wrażliwość na środki rozszerzające naczynia krwionośne wykazują pacjenci z lewokomorowym zaburzeniem odpływu krwi (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 nasila hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu leku na rynek zgłaszano przypadki ciężkich zaburzeń czynności układu sercowo-naczyniowego, takich jak zawał mięśnia sercowego, niestabilna dusznica bolesna, nagła śmierć sercowa, niemierność komorowa, krwotok mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienności (TIA), nadciśnienie czy niedociśnienie, które były związane czasowo ze stosowaniem syldenafile. Większość z tych pacjentów, lecz nie wszyscy, miała czynniki ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Wiele z tych zdarzeń wystąpiło w czasie stosunku seksualnego lub wkrótce po jego zakończeniu. W kilku przypadkach zdarzenia te wystąpiły wkrótce po zastosowaniu syldenafile zanim doszło do aktywności seksualnej. Nie jest możliwe jednoznaczne określenie zależności pomiędzy powyższymi zdarzeniami a czynnikami, które je mogły wywołać.

Preparaty 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) oraz ze schorzeniami predysponującymi do wystąpienia priapizmu (np. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi lub białaczka).

Dotychczas nie zbadano bezpieczeństwa oraz skuteczności jednoczesnego stosowania syldenafile oraz innych metod leczenia zaburzeń erekcji. W związku z tym nie zaleca się stosowania takich połączeń.

Zgłaszano przypadki zaburzeń widzenia i nietętniczej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego w związku z przyjmowaniem syldenafile i innych inhibitorów PDE5. Pacjentowi należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia przerwał przyjmowanie syldenafile 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 stosowanie obu leków może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych chorych (patrz punkt 4.5). Efekt ten najczęściej występuje 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 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. Nie ma informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafile u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub czynną chorobą wrzodową. U tych pacjentów syldenafile należy stosować jedynie po dokładnym rozważeniu możliwych korzyści i zagrożeń.

Lek Sildenafil ratiopharm nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na syldenafile

Badania *in vitro*:

Syldenafile metabolizowany jest głównie przez izoenzym 3A4 i w mniejszym stopniu 2C9 cytochromu P450 (CYP). W związku z tym 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 czy cymetydyna). Pomimo, że u pacjentów tych nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zdarzeń 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% (czterokrotne zwiększenie) i wzrost AUC syldenafilem w surowicy o 1000% (jedenastokrotny wzrost). Po upływie 24 godzin stężenie syldenafilem w surowicy wynosiło wciąż ok. 200 ng/ml w porównaniu ze stężeniem ok. 5 ng/ml występującym po podaniu samego syldenafilem. Wyniki te są zgodne ze znaczącym wpływem rytonawiru na liczną grupę substratów cytochromu P450. Syldenafil nie miał wpływu na parametry farmakokinetyki 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 również 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 miał wpływu na parametry farmakokinetyczne sakwinawiru (patrz punkt 4.2). Można spodziewać się, że silniejsze inhibitory CYP3A4, takie jak ketokonazol i itakonazol, mogłyby 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), spowodowało zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na syldenafil (AUC) o 182%. W badaniach obejmujących zdrowych mężczyzn, ochotników, nie wykazano wpływu stosowania azytromycyny (500 mg dziennie przez 3 dni) na AUC, $C_{\max}$, $t_{\max}$, stałą eliminacji i okres półtrwania syldenafilem oraz jego głównego krążącego metabolitu. Zastosowanie cymetydyny (będącej inhibitorem cytochromu P450 i nieswoistym inhibitorem CYP3A4) w dawce 800 mg u zdrowych ochotników jednocześnie z syldenafilem (50 mg) spowodowało zwiększenie stężenia syldenafilem w osoczu o 56%.

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

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

Nie przeprowadzono swoistych badań interakcji wszystkich produktów leczniczych, jednak analiza populacyjna danych farmakokinetycznych nie wykazała 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 i pokrewnych leków moczopędnych, diuretyków pętlowych i oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów kanału wapniowego, leków beta-adrenolitycznych czy indukujących enzymy układu CYP450 (takich jak ryfampicyna czy barbiturany).

Nikorandyl stanowi połączenie 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 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Biorąc pod uwagę, że największe obserwowane stężenia sildenafilu w surowicy (po zastosowaniu zalecanych dawek) wynoszą około $1 \mu M$, jest mało prawdopodobne by sildenafil wpływał na klirens substratów tych izoenzymów.

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

Badania *in vivo*

Zgodnie ze znanym działaniem sildenafilu na szlak metaboliczny tlenek azotu/cGMP (patrz punkt 5.1) wykazano, że sildenafil nasila hipotensyjne działanie azotanów, w związku z czym 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 α -adrenolityczne może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych chorych. Efekt ten najczęściej występuje w ciągu 4 godzin od podania sildenafilu (patrz punkt 4.2 i 4.4). W trzech badaniach dotyczących swoistych interakcji międzylekowych, lek α -adrenolityczny 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), ustabilizowanych w wyniku leczenia doksazosyną. W badanych populacjach średnie dodatkowe obniżenie wartości ciśnienia krwi w pozycji leżącej wyniosło, odpowiednio, 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. Po jednoczesnym podaniu sildenafilu i doksazosyny pacjentom uprzednio ustabilizowanym w wyniku leczenia doksazosyną, w nielicznych przypadkach informowano o występowaniu objawów niedociśnienia ortostatycznego. Obejmowały one zawroty głowy oraz uczucie oszołomienia, ale nie dochodziło do omdleń.

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

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

Sildenafil (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 sildenafil (w porównaniu do stosujących placebo) jednocześnie z następującymi lekami hipotensyjnymi: lekami moczopędnymi, lekami beta-adrenolitycznymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami angiotensyny II, preparatami przeciwnadciśnieniowymi (działającymi rozszerzająco na naczynia i ośrodkowo), lekami blokującymi neurony adrenergiczne, antagonistami kanału wapniowego i lekami alfa-adrenolitycznymi. W ramach swoistego badania interakcji, po jednoczesnym zastosowaniu sildenafilu (100 mg) i amlodypiny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, stwierdzono dodatkowe zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, mierzonego w pozycji leżącej, o 8 mmHg. Dodatkowe zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej wynosiło 7 mmHg. Wartości dodatkowego zmniejszenia ciśnienia krwi były podobne do obserwowanych po podaniu zdrowym ochotnikom samego sildenafilu (patrz punkt 5.1).

Sildenafil (100 mg) nie wpływał na farmakokinetykę stanu równowagi inhibitorów proteazy HIV: sakwinawiru i rytonawiru, które są substratami CYP3A4.

4.6 Cięża i laktacja

Lek Sildenafil ratiopharm nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

W badaniach nad rozrodnością 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 zaburzeń widzenia, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na syldenafil przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdu czy obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa syldenafilem oparty jest na danych dotyczących 8691 pacjentów, którzy otrzymywali go w 67 badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Działania niepożądane najczęściej zgłaszane przez pacjentów przyjmujących syldenafil w badaniach klinicznych to ból głowy, uderzenia gorąca, niestrawność, zaburzenia widzenia, niedrożność nosa, zawroty głowy oraz zaburzenia widzenia barwnego.

Dane dotyczące działań niepożądanych gromadzone w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po dopuszczeniu leku do obrotu dotyczą okresu ponad 9 lat. Ponieważ nie wszystkie działania niepożądane są zgłaszane 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 w badaniach klinicznych przewyższała częstość występowania analogicznych zdarzeń u pacjentów przyjmujących placebo. Działania te pogrupowano wg klasyfikacji układowo-narządowej, i częstości 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 ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, których częstość występowania w kontrolowanych badaniach klinicznych przewyższała częstość występowania analogicznych zdarzeń u pacjentów przyjmujących placebo oraz istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, które miały miejsce po dopuszczeniu leku do obrotu.

<u>Grupa układowo-narządowa</u>	<u>Działania niepożądane</u>
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bardzo często	Bóle głowy
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Senność, niedoczulica
Rzadko	Udar naczyniowy mózgu, omdlenie
Częstość nieznana	Przemijający napad niedokrwienny, drgawki, drgawki nawracające
<i>Zaburzenia oka</i>	
Często	Zaburzenia widzenia, zaburzenia widzenia barwnego
Niezbyt często	Zaburzenia spojówek, zaburzenia oka, zaburzenia łzawienia, inne zaburzenia oka
Częstość nieznana	Nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION), niedrożność naczyń

<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	siatkówki, ubytki pola widzenia.
Niezbyt często	Zawroty głowy, szum w uszach
Rzadko	Utrata słuchu*
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Często	Uderzenia gorąca
Rzadko	Nadciśnienie, niedociśnienie
<i>Zaburzenia serca</i>	
Niezbyt często	Kołatania serca, tachykardia
Rzadko	Zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków,
Częstość nieznana	Arytmia komorowa, niestabilna dusznica bolesna, nagła śmierć sercowa
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Często	Niedrożność nosa
Rzadko	Krwawienie z nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często	Niestrawność
Niezbyt często	Wymioty, nudności, suchość w ustach
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Niezbyt często	Wysypka skórna
Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona (<i>ang. Steven Johnson Syndrome, SJS</i>), Martwica toksyczna naskórka (<i>TEN, ang. Toxic Epidermal Necrolysis</i>)
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Niezbyt często	Ból mięśniowy
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
Częstość nieznana	Priapizm, przedłużona erekcja
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Niezbyt często	Przyspieszona akcja serca

* Zaburzenia ucha: Nagła utrata słuchu. Nagłe osłabienie słuchu lub jego całkowita utrata były zgłaszane w niewielkiej liczbie przypadków w badaniach klinicznych i porejestacyjnych, w których stosowano wszystkie inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5), w tym syldenafil.

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, niedrożność nosa, zmiany widzenia) była zwiększona.

W przypadkach przedawkowania, w zależności od występujących 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 zwiększenia klirensu leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji. Kod ATC: G04BE03

Sildenafil jest lekiem do stosowania doustnego, przeznaczonym do leczenia zaburzeń erekcji. W naturalnych warunkach, tzn. przy pobudzeniu seksualnym, przywraca on 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, zwiększając poziom cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP), co z kolei powoduje rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych i umożliwia napływ krwi do prącia.

Sildenafil jest silnym 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 tlenku azotu na tę tkankę. W czasie pobudzenia seksualnego, gdy dochodzi do aktywacji szlaku metabolicznego NO/cGMP, zahamowanie aktywności PDE5 przez sildenafil powoduje wzrost zawartości 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 izoenzym PDE5, który bierze udział w mechanizmie erekcji. Wpływa na PDE5 silniej niż na inne znane fosfodiesterazy. Działa dziesięciokrotnie bardziej selektywnie, niż na PDE6, izoenzym biorący udział w przekazywaniu bodźców świetlnych przez siatkówkę oka. Sildenafil stosowany w maksymalnych zalecanych dawkach, działa na PDE5 osiemdziesięciokrotnie bardziej selektywnie, niż na PDE1 oraz ponad siedemsetkrotnie bardziej selektywnie niż 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.

W celu oceny przedziału czasowego, w jakim sildenafil (po podaniu) 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 średni czas osiągnięcia erekcji o sztywności 60% (wystarczającej do odbycia stosunku płciowego) wynosił 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 przemijające zmniejszenie ciśnienia krwi, w większości przypadków bez efektów klinicznych. Średnie maksymalne zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej po doustnej dawce 100 mg wynosiło 8,4 mmHg. Odpowiadająca temu zmiana ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej wynosiła 5,5 mmHg. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi jest konsekwencją rozszerzającego naczynia krwionośne działania sildenafilu, prawdopodobnie wynikającego ze zwiększenia stężenia cGMP w mięśniach gładkich naczyń. Jednorazowe 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 zostały zmniejszone odpowiednio o 7% i 6% w porównaniu do wartości wyjściowych. Średnie ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej zostało zmniejszone o 9%. Sildenafil nie wpływał na pojemność minutową serca i nie pogarszał przepływu krwi przez zwężone tętnice wieńcowe.

W badaniu wysiłkowym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanym placebo, obejmującym 144 pacjentów z zaburzeniami erekcji i przewlekłą stabilną dusznicą bolesną, którzy stale przyjmowali leki przeciwdusznicy (z wyjątkiem azotanów) nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w zakresie czasu do wystąpienia objawów dusznicy, pomiędzy pacjentami przyjmującymi sildenafil i placebo.

U niektórych osób godzinę po zastosowaniu dawki 100 mg leku, za pomocą testu rozróżniania barw Farnswortha-Munsell'a 100, stwierdzono niewielkie, przemijające utrudnienie rozróżniania kolorów (niebieskiego/zielonego). Działania tego nie obserwowano już po upływie 2 godzin od przyjęcia leku. Sugeruje się, że mechanizmem odpowiedzialnym za zaburzenia rozróżniania kolorów jest zahamowanie aktywności izoenzymu PDE6, biorącego udział w kaskadzie przewodzenia bodźca świetlnego w siatkówce. Syldenafilem nie wpływa na ostrość ani na kontrastowość widzenia. W niewielkim badaniu klinicznym (9 pacjentów) kontrolowanym placebo obejmującym pacjentów z udokumentowaną wczesną postacią związaną z wiekiem zwyrodnienia plamki żółtej (AMD), syldenafilem w pojedynczej dawce 100 mg nie wpływał istotnie na przeprowadzone testy widzenia (ostrość widzenia, siatka Amslera, test rozróżniania kolorów symulujący światła uliczne, perymetr Humphreya oraz wrażliwość na światło).

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

Dalsze informacje z badań klinicznych

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

W badaniach, w których zastosowano stałą dawkę leku, poprawę erekcji stwierdzono u 62% pacjentów (dla dawki 25 mg), 74% (dla dawki 50 mg) oraz 82% (dla dawki 100 mg) w porównaniu do 25% pacjentów przyjmujących placebo. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że częstość przerwania terapii syldenafilem była mała i zbliżona 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%), 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 (TURP) (61%), pacjenci po radykalnej prostatektomii (43%), pacjenci po urazach rdzenia kręgowego (83%), pacjenci z depresją (75%). W badaniach długookresowych bezpieczeństwo i skuteczność syldenafilem utrzymywały się na niezmienionym poziomie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Syldenafilem jest szybko wchłaniany. Po podaniu doustnym na czczo, maksymalne stężenie w osoczu obserwowane jest po 30-120 min (średnio 60 min). Średnia całkowita biodostępność po podaniu 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 wchłaniania; średnie wydłużenie 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 dystrybucję leku do tkanek. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 100 mg, średnie maksymalne stężenie syldenafilem w osoczu wynosi około 440 ng/ml (CV 40%). Ponieważ syldenafilem i jego główny krążący N-demetylo metabolit wiążą się z białkami osocza w około 96%, średnie maksymalne stężenie

wolnej postaci syldenafile w osoczu wynosi 18 ng/ml (38 nM). Stopień wiązania z białkami nie zależy od całkowitego stężenia leku.

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

Metabolizm:

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

Eliminacja:

Całkowity klirens syldenafile wynosi 41 l/godz., co daje okres półtrwania 3- 5 godz. Syldenafil 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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Niewydolność 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 została zmieniona. W porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku, bez współistniejącego zaburzenia czynności nerek, średnie wartości AUC i $C_{\max}$ N-demetylo metabolitu były zwiększone o, odpowiednio 126% i 73%. Jednakże 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 był zmniejszony, co powodowało zwiększenie średnich wartości AUC i $C_{\max}$ syldenafile o, odpowiednio, 100% i 88% w porównaniu do ochotników w tym samym wieku bez zaburzenia czynności nerek. Ponadto znacząco zwiększone były wartości AUC (o 79%) i $C_{\max}$ (o 200%) N-demetylo metabolitu.

Niewydolność wątroby

U ochotników z łagodną lub umiarkowaną marskością wątroby (A i B wg. Childa-Pugh'a), klirens syldenafile był zmniejszony, co powodowało wzrost wartości AUC (o 84%) i $C_{\max}$ (o 47%) w porównaniu do ochotników w tym samym wieku bez zaburzenia 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

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Wodorofosforan wapnia (bezwodny)
Talk
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek
Żelaza tlenek czerwony
Indygotyna - lak aluminowy.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVdC/PVC/Aluminium

Opakowania zawierające 1, 2, 4, 8 lub 12 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germany
info@ratiopharm.de

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

EU/1/09/603/009
EU/1/09/603/010
EU/1/09/603/011
EU/1/09/603/012
EU/1/09/603/015

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 grudnia 2009.

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Niemcy

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
Polska

HBM Pharma s.r.o
Sklabinská 30
036 80 Martin
Słowacja

Medicamentos Internacionales, S.A.
c/ Solana, n°26
28850 Torrejón de Ardoz (Madrid)
Hiszpania

Famar S.A.
7, Anthousas Avenue
15344 Anthousa, Attiki
Grecja

Wydrukowana Ulotka dla Pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1 dopuszczenia do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

PSUR

Okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego należy przekazywać zgodnie z terminarzem przewidzianym dla produktu referencyjnego.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONIK ZEWNĘTRZNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sildenafil ratiopharm 25 mg, tabletki powlekane
Syildenafil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg syldenafile w postaci cytrynianu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 tabletka powlekana
2 tabletki powlekane
4 tabletki powlekane
8 tabletek powlekanych
12 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germany
info@ratiopharm.de

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/603/001 1 tabletka powlekana
EU/1/09/603/002 4 tabletki powlekane
EU/1/09/603/003 8 tabletek powlekanych
EU/1/09/603/004 12 tabletek powlekanych
EU/1/09/603/013 2 tabletki powlekane

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Sildenafil ratiopharm 25 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONIK ZEWNĘTRZNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sildenafil ratiopharm 50 mg, tabletki powlekane
Syildenafil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg syldenafile w postaci cytrynianu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 tabletki powlekana
2 tabletki powlekane
4 tabletki powlekane
8 tabletek powlekanych
12 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germany
info@ratiopharm.de

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/603/005 1 tabletka powlekana
EU/1/09/603/006 4 tabletki powlekane
EU/1/09/603/007 8 tabletek powlekanych
EU/1/09/603/008 12 tabletek powlekanych
EU/1/09/603/014 2 tabletki powlekane

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Sildenafil ratiopharm 50 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONIK ZEWNĘTRZNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sildenafil ratiopharm 100 mg, tabletki powlekane
Syildenafil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg syldenafile w postaci cytrynianu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 tabletki powlekana
2 tabletki powlekane
4 tabletki powlekane
8 tabletek powlekanych
12 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germany
info@ratiopharm.de

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/603/009 1 tabletka powlekana
EU/1/09/603/010 4 tabletki powlekane
EU/1/09/603/011 8 tabletek powlekanych
EU/1/09/603/012 12 tabletek powlekanych
EU/1/09/603/015 2 tabletki powlekane

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Sildenafil ratiopharm 100 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sildenafil ratiopharm 25 mg, tabletki powlekane
Syildenafil

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ratiopharm

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sildenafil ratiopharm 50 mg, tabletki powlekane
Syildenafil

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ratiopharm

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sildenafil ratiopharm 100 mg, tabletki powlekane
Syildenafil

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ratiopharm

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Sildenafil ratiopharm 25 mg, tabletki powlekane

Sildenafil

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innym osobom, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Sildenafil ratiopharm i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sildenafil ratiopharm
3. Jak stosować lek Sildenafil ratiopharm
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sildenafil ratiopharm
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK SILDENAFIL RATIOPHARM I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest lek Sildenafil ratiopharm

Lek Sildenafil ratiopharm należy do grupy leków zwanych inhibitorami fosfodiesterazy typu 5. Lek Sildenafil ratiopharm umożliwia utrzymanie erekcji przez czas wystarczający do odbycia stosunku płciowego. Jego działanie polega na zahamowaniu działania naturalnych substancji obecnych w organizmie pacjenta, które powodują zanik wzwodu. Lek Sildenafil ratiopharm działa tylko w połączeniu z pobudzeniem seksualnym.

W jakim celu stosuje się lek Sildenafil ratiopharm

Lek Sildenafil ratiopharm stosuje się w leczeniu zaburzeń wzwodu u mężczyzn, czyli impotencji. Jest to niemożność uzyskania lub utrzymania erekcji prącia, wystarczającej do odbycia stosunku płciowego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM LEKU SILDENAFIL RATIOPHARM

Kiedy nie stosować leku Sildenafil ratiopharm

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na sildenafil lub którykolwiek z pozostałych składników leku Sildenafil ratiopharm,
- jeśli pacjent przyjmuje leki zawierające azotany (np. nitroglicerynę) lub leki uwalniające tlenek azotu (np. azotan amylu). Leki te często są stosowane w celu łagodzenia bólu w klatce piersiowej (dławicy piersiowej). Przyjmowanie tych leków razem z lekiem Sildenafil ratiopharm może mieć znaczny wpływ na ciśnienie krwi pacjenta. Jeśli pacjent przyjmuje jakikolwiek z tych leków, należy powiedzieć o tym lekarzowi. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- jeśli pacjent ma ciężkie zaburzenia serca,
- jeśli pacjent miał niedawno udar mózgu lub zawał serca,
- jeśli pacjent ma niskie ciśnienie krwi,
- jeśli pacjent ma ciężkie zaburzenia czynności wątroby,
- jeśli pacjent ma rzadkie dziedziczne choroby oczu (takie jak zwyrodnienie barwnikowe siatkówki - *retinitis pigmentosa*),

- jeśli pacjent doznał kiedykolwiek utraty wzroku w wyniku tzw. „udarów oka” (nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Sildenafil ratiopharm

- jeśli pacjent ma problemy z sercem. W takim przypadku lekarz powinien dokładnie ocenić, czy stan serca pozwala na dodatkowy wysiłek, jaki wiąże się z aktywnością seksualną.
- jeśli pacjent cierpi na którekolwiek z poniższych zaburzeń, bowiem może to zwiększyć liczbę działań niepożądanych:
 - zaburzenie dotyczące krwinek czerwonych (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa);
 - choroba nowotworowa krwi (białaczka);
 - choroba nowotworowa szpiku kostnego (szpiczak mnogi);
 - jakiegokolwiek choroba prącia lub zniekształcenie prącia.
- jeśli pacjent cierpi na którekolwiek z poniższych zaburzeń, należy poinformować o tym lekarza, który oceni dokładnie, czy pacjent może przyjmować ten lek:
 - jeśli pacjent ma chorobę wrzodową żołądka;
 - jeśli pacjent ma zaburzenia krzepnięcia krwi (np. hemofilię).
- jeśli pacjent ma problemy z nerkami lub wątrobą, należy poinformować o tym lekarza. W takim przypadku lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku.

Nie należy przyjmować leku Sildenafil ratiopharm:

- jeśli u pacjenta jest stosowane aktualnie inne leczenie zaburzeń erekcji;
- jeśli pacjent nie ma zaburzeń erekcji;
- u kobiet.

Leku Sildenafil ratiopharm nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Jeśli wystąpi nagle pogorszenie widzenia lub nagła utrata wzroku, należy przerwać stosowanie leku Sildenafil ratiopharm i natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Przyjmowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

W przypadku nagłego postępowania ratunkowego, należy poinformować lekarza zajmującego się pacjentem, że pacjent przyjmuje lek Sildenafil ratiopharm.

NIE przyjmować leku Sildenafil ratiopharm, jeśli pacjent przyjmuje leki zawierające azotany (np. nitroglicerynę) lub uwalniające tlenek azotu (np. azotan amylu). Leki te często są stosowane do łagodzenia bólu w klatce piersiowej (dławicy piersiowej). Jednoczesne przyjęcie azotanów lub leków uwalniających tlenek azotu z lekiem Sildenafil ratiopharm może mieć silny wpływ na ciśnienie krwi pacjenta.

Przyjmowanie leku Sildenafil ratiopharm razem z niektórymi lekami może wywołać problemy. W związku z tym należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:

- rytonawir lub sakwinawir (leki stosowane w zwalczaniu zakażenia HIV);
- ketokonazol lub itraconazol (leki stosowane w zwalczaniu zakażeń grzybiczych);
- erytromycyna (antybiotyk);
- cymetydyna (lek stosowany w leczeniu zgagi i wrzodów żołądka);
- leki α -adrenolityczne (grupa leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi lub powiększonej prostaty [łagodnego przerostu prostaty]).

Niektórzy pacjenci przyjmujący leki α -adrenolityczne mogą doznać zawrotów głowy lub uczucia oszołomienia przy wstawaniu. Są to objawy spadku ciśnienia krwi przy szybkim wstaniu z siedzenia lub leżenia (niedociśnienie ortostatyczne). Objawy takie występują zwykle

w ciągu 4 godzin od przyjęcia leku Sildenafil ratiopharm. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia tych objawów, pacjent powinien rozpocząć przyjmowanie leku Sildenafil ratiopharm dopiero wtedy, gdy jego stan będzie dobrze kontrolowany przez regularne przyjmowanie stałych dawek przepisanego leku α -adrenolitycznego.

Jeżeli pacjent przyjmuje jeden z powyższych leków, lekarz może rozpocząć leczenie od najniższej dawki (25 mg) leku Sildenafil ratiopharm. Jeżeli pacjent przyjmuje rytonawir, nie należy przekraczać maksymalnej dawki 25 mg leku Sildenafil ratiopharm w ciągu 48 godzin.

Przyjmowanie leku Sildenafil ratiopharm z jedzeniem i piciem

W razie przyjmowania leku Sildenafil ratiopharm z jedzeniem, działanie leku może być opóźnione.

Alkohol może pogorszyć istniejące zaburzenia erekcji. Aby odnieść maksymalne korzyści z przyjmowania leku, zaleca się unikanie spożywania alkoholu przed przyjęciem leku Sildenafil ratiopharm.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Sildenafil ratiopharm może wywołać u niektórych pacjentów zawroty głowy, lub zaburzenia widzenia lub słuchu. Jeżeli pacjent odczuwa zawroty głowy lub zaburzenia wzroku lub słuchu po przyjęciu leku Sildenafil ratiopharm, nie powinien prowadzić pojazdów lub posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK SILDENAFIL RATIOPHARM

Sildenafil ratiopharm należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka, to

1 tabletka leku Sildenafil ratiopharm przyjęta około 1 godzinę przed aktywnością seksualną. Tabletkę należy połknąć w całości, popijając szklanką wody.

Nie należy przyjmować większej ilości tabletek, niż przepisze lekarz.

Leku Sildenafil ratiopharm nie należy stosować częściej niż raz na dobę.

Lek Sildenafil ratiopharm pomaga osiągnąć wzwód jedynie pod warunkiem pobudzenia seksualnego. Czas, po którym występuje działanie leku Sildenafil ratiopharm jest różny u różnych pacjentów, ale zwykle wynosi od pół godziny do jednej godziny. Działanie leku Sildenafil ratiopharm może nastąpić później, jeśli zostanie przyjęty razem z obfitym posiłkiem.

Jeśli po zażyciu leku Sildenafil ratiopharm nie dochodzi do wzwodu lub czas trwania wzwodu nie jest wystarczający do odbycia stosunku płciowego, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Sildenafil ratiopharm

U pacjentów, którzy przyjęli zbyt dużą dawkę leku Sildenafil ratiopharm może wystąpić więcej objawów niepożądanych, mogą też odczuwać silny ból mięśni. W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Sildenafil ratiopharm, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Sildenafil ratiopharm może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W ocenie działań niepożądanych stosowano następującą konwencję częstości:	
bardzo często	występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów
często	występują u 1 do 10 na 100 pacjentów
niezbyt często	występują u 1 do 10 na 1000 pacjentów
rzadko	występują u 1 do 10 na 10 000 pacjentów
bardzo rzadko	występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów
częstość nieznana	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Ważne działania niepożądane:

- Ból w klatce piersiowej:
Jeżeli pacjent odczuje (nietypowy) ból w klatce piersiowej podczas aktywności seksualnej lub po jej zakończeniu, NIE wolno przyjmować żadnych leków zawierających azotany (np. nitrogliceryny). Należy NATYCHMIAST skontaktować się z lekarzem.
- Reakcje alergiczne:
Reakcje alergiczne, takie jak wysypka skórna, nabrzmiące i swędzące obszary skóry, oraz ciężkie reakcje alergiczne obejmujące osłabienie, spadek ciśnienia krwi, trudności z oddychaniem i obrzęk powiek, twarzy, warg lub gardła są obserwowane rzadko. Jeżeli pacjent uważa, że występuje u niego tego typu reakcja, należy przerwać przyjmowanie leku Sildenafil ratiopharm i zwrócić się NATYCHMIAST o pomoc lekarską.
- Zaburzenia widzenia:
Jeśli u pacjenta wystąpi nagle pogorszenie widzenia lub nagła utrata wzroku, należy przerwać stosowanie leku Sildenafil ratiopharm i NATYCHMIAST skontaktować się z lekarzem.
- Długotrwały wzwód:
Istnieją doniesienia o nadmiernie przedłużających się i czasem bolesnych wzwodach po przyjęciu leku Sildenafil ratiopharm (częstość nieznana). Jeśli u pacjenta wystąpi taki wzwód, utrzymujący się bez przerwy ponad 4 godziny, należy NATYCHMIAST skontaktować się z lekarzem.

Ponadto wystąpić mogą następujące działania niepożądane:

- bardzo często: ból głowy;
- często: zawroty głowy, zaburzenia widzenia (zwiększona jaskrawość światła lub zmniejszenie ostrości widzenia), widzenie z kolorową poświatą, uderzenia gorąca, zatłoczony nos, niestrawność;
- niezbyt często: senność, osłabione czucie dotyku, przekrwienie oczu, ból oczu, łzawienie oczu, nieprawidłowe odczucia w oku, zawroty głowy, dzwonienie w uszach, nieregularne lub mocne bicie serca, wymioty, nudności, suchość w ustach, wysypka skórna, bóle mięśniowe, uczucie zmęczenia oraz szybkie bicie serca;
- rzadko: udar mózgu, omdlenie, nagle osłabienie lub utrata słuchu, wysokie ciśnienie krwi, niskie ciśnienie krwi, zawał serca, nieregularna praca serca, krwawienie z nosa;
- częstość nieznana: tymczasowe zmniejszenie dopływu krwi do pewnych części mózgu, drgawki, drgawki nawracające, niedrożność naczyń krwionośnych w oku, częściowe, nagłe, czasowe lub trwałe upośledzenie lub utrata wzroku w jednym lub obu oczach, nieprawidłowa praca serca, niestabilna dusznica bolesna (ból w klatce piersiowej), nagły zgon, ciężkie reakcje skórne charakteryzujące się wysypką, pęcherzykami, złuszczeniem się skóry i bólem, wymagające natychmiastowej pomocy lekarza.

U większości, ale nie u wszystkich pacjentów, którzy doznali działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym, zaburzenia sercowo-naczyniowe występowały przed przyjęciem tego leku. Niemożliwe jest stwierdzenie, czy te działania niepożądane miały bezpośredni związek ze stosowaniem leku Sildenafil ratiopharm.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK SILDENAFIL RATIOPHARM

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Sildenafil ratiopharm po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na blistrze po słowie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Sildenafil ratiopharm

- Substancją czynną jest sildenafil.
Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg sildenafilu w postaci cytrynianu.
- Ponadto lek zawiera: celulozę mikrokrystaliczną, hypromelozę, kroscarmelozę sodową, magnezu stearynian, wodorofosforan wapnia (bezwodny), talk, makrogol 6000, tytanu dwutlenek, żelaza tlenek czerwony, indygotynę - lak aluminiowy.

Jak wygląda lek Sildenafil ratiopharm i co zawiera opakowanie

Lek Sildenafil ratiopharm to niebieskie owalne tabletki powlekane z krawędzią

Lek Sildenafil ratiopharm jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 2, 4, 8 lub 12 tabletek powlekanych w blistrach. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Niemcy
info@ratiopharm.de

Wytwórca

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Niemcy

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
Polska

HBM Pharma s.r.o
Sklabinská 30
036 80 Martin
Słowacja

Medicamentos Internacionales, S.A.
c/ Solana, n°26
28850 Torrejón de Ardoz (Madrid)
Hiszpania

Famar S.A.
7, Anthousas Avenue
15344 Anthousa, Attiki
Grecja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm S.A. Luxembourg
Tél/Tel: +35 2 40 37 27

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

Teva Magyarország Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228 400

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Norge

ratiopharm AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

España

ratiopharm España, S.A.
Tel: +34 91 567 29 70

Portugal

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 424 80 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

Teva UK Limited, Bretland
Sími: +44 1323 501 111

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Italia

Teva Italia S.r.l.

Suomi/Finland

ratiopharm Oy

Tel: +39 02 89 17 98 1

Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 677 849 80

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1323 501 111

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

Data zatwierdzenia ulotki:{MM/RRRR}

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Sildenafil ratiopharm 50 mg, tabletki powlekane

Sildenafil

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innym osobom, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Sildenafil ratiopharm i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sildenafil ratiopharm
3. Jak stosować lek Sildenafil ratiopharm
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sildenafil ratiopharm
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK SILDENAFIL RATIOPHARM I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest lek Sildenafil ratiopharm

Lek Sildenafil ratiopharm należy do grupy leków zwanych inhibitorami fosfodiesterazy typu 5. Lek Sildenafil ratiopharm umożliwia utrzymanie erekcji przez czas wystarczający do odbycia stosunku płciowego. Jego działanie polega na zahamowaniu działania naturalnych substancji obecnych w organizmie pacjenta, które powodują zanik wzwodu. Lek Sildenafil ratiopharm działa tylko w połączeniu z pobudzeniem seksualnym.

W jakim celu stosuje się lek Sildenafil ratiopharm

Lek Sildenafil ratiopharm stosuje się w leczeniu zaburzeń wzwodu u mężczyzn, czyli impotencji. Jest to niemożność uzyskania lub utrzymania erekcji prącia, wystarczającej do odbycia stosunku płciowego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM LEKU SILDENAFIL RATIOPHARM

Kiedy nie stosować leku Sildenafil ratiopharm

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na sildenafil lub którykolwiek z pozostałych składników leku Sildenafil ratiopharm,
- jeśli pacjent przyjmuje leki zawierające azotany (np. nitroglicerynę) lub leki uwalniające tlenek azotu (np. azotan amylu). Leki te często są stosowane w celu łagodzenia bólu w klatce piersiowej (dławicy piersiowej). Przyjmowanie tych leków razem z lekiem Sildenafil ratiopharm może mieć znaczny wpływ na ciśnienie krwi pacjenta. Jeśli pacjent przyjmuje jakikolwiek z tych leków, należy powiedzieć o tym lekarzowi. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- jeśli pacjent ma ciężkie zaburzenia serca,
- jeśli pacjent miał niedawno udar mózgu lub zawał serca,
- jeśli pacjent ma niskie ciśnienie krwi,
- jeśli pacjent ma ciężkie zaburzenia czynności wątroby,

- jeśli pacjent ma rzadkie dziedziczne choroby oczu (takie jak zwyrodnienie barwnikowe siatkówki - *retinitis pigmentosa*),
- jeśli pacjent doznał kiedykolwiek utraty wzroku w wyniku tzw. „udarów oka” (nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Sildenafil ratiopharm

- jeśli pacjent ma problemy z sercem. W takim przypadku lekarz powinien dokładnie ocenić, czy stan serca pozwala na dodatkowy wysiłek, jaki wiąże się z aktywnością seksualną.
- jeśli pacjent cierpi na którekolwiek z poniższych zaburzeń, bowiem może to zwiększyć liczbę działań niepożądanych:
 - zaburzenie dotyczące krwinek czerwonych (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa);
 - choroba nowotworowa krwi (białaczka);
 - choroba nowotworowa szpiku kostnego (szpiczak mnogi);
 - jakakolwiek choroba prącia lub zniekształcenie prącia.
- jeśli pacjent cierpi na którekolwiek z poniższych zaburzeń, należy poinformować o tym lekarza, który oceni dokładnie, czy pacjent może przyjmować ten lek:
 - jeśli pacjent ma chorobę wrzodową żołądka;
 - jeśli pacjent ma zaburzenia krzepnięcia krwi (np. hemofilię).
- jeśli pacjent ma problemy z nerkami lub wątrobą, należy poinformować o tym lekarza. W takim przypadku lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku.

Nie należy przyjmować leku Sildenafil ratiopharm:

- jeśli u pacjenta jest stosowane aktualnie inne leczenie zaburzeń erekcji;
- jeśli pacjent nie ma zaburzeń erekcji;
- u kobiet.

Leku Sildenafil ratiopharm nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Jeśli wystąpi nagle pogorszenie widzenia lub nagła utrata wzroku, należy przerwać stosowanie leku Sildenafil ratiopharm i natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Przyjmowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

W przypadku nagłego postępowania ratunkowego, należy poinformować lekarza zajmującego się pacjentem, że pacjent przyjmuje lek Sildenafil ratiopharm.

NIE przyjmować leku Sildenafil ratiopharm, jeśli pacjent przyjmuje leki zawierające azotany (np. nitroglicerynę) lub uwalniające tlenek azotu (np. azotan amylu). Leki te często są stosowane do łagodzenia bólu w klatce piersiowej (dławicy piersiowej). Jednoczesne przyjęcie azotanów lub leków uwalniających tlenek azotu z lekiem Sildenafil ratiopharm może mieć silny wpływ na ciśnienie krwi pacjenta.

Przyjmowanie leku Sildenafil ratiopharm razem z niektórymi lekami może wywołać problemy. W związku z tym należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:

- rytonawir lub sakwinawir (leki stosowane w zwalczaniu zakażenia HIV);
- ketokonazol lub itraconazol (leki stosowane w zwalczaniu zakażeń grzybiczych);
- erytromycyna (antybiotyk);
- cymetydyna (lek stosowany w leczeniu zgagi i wrzodów żołądka);
- leki α -adrenolityczne (grupa leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi lub powiększonej prostaty [łagodnego przerostu prostaty]).

Niektórzy pacjenci przyjmujący leki α -adrenolityczne mogą doznać zawrotów głowy lub

uczucia oszołomienia przy wstawaniu. Są to objawy spadku ciśnienia krwi przy szybkim wstaniu z siedzenia lub leżenia (niedociśnienie ortostatyczne). Objawy takie występują zwykle w ciągu 4 godzin od przyjęcia leku Sildenafil ratiopharm. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia tych objawów, pacjent powinien rozpocząć przyjmowanie leku Sildenafil ratiopharm dopiero wtedy, gdy jego stan będzie dobrze kontrolowany przez regularne przyjmowanie stałych dawek przepisanego leku α -adrenolitycznego.

Jeżeli pacjent przyjmuje jeden z powyższych leków, lekarz może rozpocząć leczenie od najniższej dawki (25 mg) leku Sildenafil ratiopharm. Jeżeli pacjent przyjmuje rytonawir, nie należy przekraczać maksymalnej dawki 25 mg leku Sildenafil ratiopharm w ciągu 48 godzin.

Przyjmowanie leku Sildenafil ratiopharm z jedzeniem i piciem

W razie przyjmowania leku Sildenafil ratiopharm z jedzeniem, działanie leku może być opóźnione.

Alkohol może pogorszyć istniejące zaburzenia erekcji. Aby odnieść maksymalne korzyści z przyjmowania leku, zaleca się unikanie spożywania alkoholu przed przyjęciem leku Sildenafil ratiopharm.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Sildenafil ratiopharm może wywołać u niektórych pacjentów zawroty głowy, lub zaburzenia widzenia lub słuchu. Jeżeli pacjent odczuwa zawroty głowy lub zaburzenia wzroku lub słuchu po przyjęciu leku Sildenafil ratiopharm, nie powinien prowadzić pojazdów lub posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK SILDENAFIL RATIOPHARM

Sildenafil ratiopharm należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka, to

1 tabletka leku Sildenafil ratiopharm przyjęta około 1 godzinę przed aktywnością seksualną. Tabletkę należy połknąć w całości, popijając szklanką wody.

Nie należy przyjmować większej ilości tabletek, niż przepisze lekarz.

Leku Sildenafil ratiopharm nie należy stosować częściej niż raz na dobę.

Lek Sildenafil ratiopharm pomaga osiągnąć wzwód jedynie pod warunkiem pobudzenia seksualnego. Czas, po którym występuje działanie leku Sildenafil ratiopharm jest różny u różnych pacjentów, ale zwykle wynosi od pół godziny do jednej godziny. Działanie leku Sildenafil ratiopharm może nastąpić później, jeśli zostanie przyjęty razem z obfitym posiłkiem.

Jeśli po zażyciu leku Sildenafil ratiopharm nie dochodzi do wzwodu lub czas trwania wzwodu nie jest wystarczający do odbycia stosunku płciowego, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Sildenafil ratiopharm

U pacjentów, którzy przyjęli zbyt dużą dawkę leku Sildenafil ratiopharm może wystąpić więcej objawów niepożądanych, mogą też odczuwać silny ból mięśni. W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Sildenafil ratiopharm, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Sildenafil ratiopharm może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W ocenie działań niepożądanych stosowano następującą konwencję częstości:

bardzo często	występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów
często	występują u 1 do 10 na 100 pacjentów
niezbyt często	występują u 1 do 10 na 1000 pacjentów
rzadko	występują u 1 do 10 na 10 000 pacjentów
bardzo rzadko	występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów
częstość nieznana	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Ważne działania niepożądane:

- Ból w klatce piersiowej:
Jeżeli pacjent odczuje (nietypowy) ból w klatce piersiowej podczas aktywności seksualnej lub po jej zakończeniu, NIE wolno przyjmować żadnych leków zawierających azotany (np. nitrogliceryny). Należy NATYCHMIAST skontaktować się z lekarzem.
- Reakcje alergiczne:
Reakcje alergiczne, takie jak wysypka skórka, nabrzmiące i swędzące obszary skóry, oraz ciężkie reakcje alergiczne obejmujące osłabienie, spadek ciśnienia krwi, trudności z oddychaniem i obrzęk powiek, twarzy, warg lub gardła są obserwowane rzadko. Jeżeli pacjent uważa, że występuje u niego tego typu reakcja, należy przerwać przyjmowanie leku Sildenafil ratiopharm i zwrócić się NATYCHMIAST o pomoc lekarską.
- Zaburzenia widzenia:
Jeśli u pacjenta wystąpi nagle pogorszenie widzenia lub nagła utrata wzroku, należy przerwać stosowanie leku Sildenafil ratiopharm i NATYCHMIAST skontaktować się z lekarzem.
- Długotrwały wzwód:
Istnieją doniesienia o nadmiernie przedłużających się i czasem bolesnych wzwodach po przyjęciu leku Sildenafil ratiopharm (częstość nieznana). Jeśli u pacjenta wystąpi taki wzwód, utrzymujący się bez przerwy ponad 4 godziny, należy NATYCHMIAST skontaktować się z lekarzem.

Ponadto wystąpić mogą następujące działania niepożądane:

- bardzo często: ból głowy;
- często: zawroty głowy, zaburzenia widzenia (zwiększona jaskrawość światła lub zmniejszenie ostrości widzenia), widzenie z kolorową poświatą, uderzenia gorąca, zatkały nos, niestrawność;
- niezbyt często: senność, osłabione czucie dotyku, przekrwienie oczu, ból oczu, łzawienie oczu, nieprawidłowe odczucia w oku, zawroty głowy, dzwonienie w uszach, nieregularne lub mocne bicie serca, wymioty, nudności, suchość w ustach, wysypka skórna, bóle mięśniowe, uczucie zmęczenia oraz szybkie bicie serca;
- rzadko: udar mózgu, omdlenie, nagłe osłabienie lub utrata słuchu, wysokie ciśnienie krwi, niskie ciśnienie krwi, zawał serca, nieregularna praca serca, krwawienie z nosa;
- częstość nieznana: tymczasowe zmniejszenie dopływu krwi do pewnych części mózgu, drgawki, drgawki nawracające, niedrożność naczyń krwionośnych w oku, częściowe, nagłe, czasowe lub trwałe upośledzenie lub utrata wzroku w jednym lub obu oczach, nieprawidłowa praca serca, niestabilna dusznica bolesna (ból w klatce piersiowej), nagły zgon, ciężkie reakcje skórne charakteryzujące się wysypką, pęcherzykami, złuszczeniem się skóry i bólem, wymagające natychmiastowej pomocy lekarza.

U większości, ale nie u wszystkich pacjentów, którzy doznali działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym, zaburzenia sercowo-naczyniowe występowały przed przyjęciem tego leku. Niemożliwe jest stwierdzenie, czy te działania niepożądane miały bezpośredni związek ze stosowaniem leku Sildenafil ratiopharm.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK SILDENAFIL RATIOPHARM

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Sildenafil ratiopharm po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na blistrze po słowie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Sildenafil ratiopharm

- Substancją czynną jest sildenafil.
Każda tabletką powlekana zawiera 50 mg sildenafilu w postaci cytrynianu.
- Ponadto lek zawiera: celulozę mikrokrystaliczną, hypromelozę, kroskarmelozę sodową, magnezu stearynian, wodorofosforan wapnia (bezwodny), talk, makrogol 6000, tytanu dwutlenek, żelaza tlenek czerwony, indygotynę - lak aluminiowy.

Jak wygląda lek Sildenafil ratiopharm i co zawiera opakowanie

Lek Sildenafil ratiopharm to niebieskie podłużne tabletki powlekane z krawędzią

Lek Sildenafil ratiopharm jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 2, 4, 8 lub 12 tabletek powlekanych w blistrach. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Niemcy
info@ratiopharm.de

Wytwórca

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Niemcy

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
Polska

HBM Pharma s.r.o
Sklabinská 30
036 80 Martin
Słowacja

Medicamentos Internacionales, S.A.

c/ Solana, n°26
28850 Torrejón de Ardoz (Madrid)
Hiszpania

Famar S.A.
7, Anthousas Avenue
15344 Anthousa, Attiki
Grecja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm S.A. Luxembourg
Tél/Tel: +35 2 40 37 27

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

Teva Magyarország Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228 400

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Norge

ratiopharm AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

España

ratiopharm España, S.A.
Tel: +34 91 567 29 70

Portugal

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 424 80 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

Teva UK Limited, Bretland
Sími: +44 1323 501 111

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 677 849 80

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1323 501 111

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Sildenafil ratiopharm 100 mg, tabletki powlekane

Sildenafil

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innym osobom, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Sildenafil ratiopharm i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sildenafil ratiopharm
3. Jak stosować lek Sildenafil ratiopharm
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sildenafil ratiopharm
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK SILDENAFIL RATIOPHARM I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest lek Sildenafil ratiopharm

Lek Sildenafil ratiopharm należy do grupy leków zwanych inhibitorami fosfodiesterazy typu 5. Lek Sildenafil ratiopharm umożliwia utrzymanie erekcji przez czas wystarczający do odbycia stosunku płciowego. Jego działanie polega na zahamowaniu działania naturalnych substancji obecnych w organizmie pacjenta, które powodują zanik wzwodu. Lek Sildenafil ratiopharm działa tylko w połączeniu z pobudzeniem seksualnym.

W jakim celu stosuje się lek Sildenafil ratiopharm

Lek Sildenafil ratiopharm stosuje się w leczeniu zaburzeń wzwodu u mężczyzn, czyli impotencji. Jest to niemożność uzyskania lub utrzymania erekcji prącia, wystarczającej do odbycia stosunku płciowego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM LEKU SILDENAFIL RATIOPHARM

Kiedy nie stosować leku Sildenafil ratiopharm

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na sildenafil lub którykolwiek z pozostałych składników leku Sildenafil ratiopharm,
- jeśli pacjent przyjmuje leki zawierające azotany (np. nitroglicerynę) lub leki uwalniające tlenek azotu (np. azotan amylu). Leki te często są stosowane w celu łagodzenia bólu w klatce piersiowej (dławicy piersiowej). Przyjmowanie tych leków razem z lekiem Sildenafil ratiopharm może mieć znaczny wpływ na ciśnienie krwi pacjenta. Jeśli pacjent przyjmuje jakikolwiek z tych leków, należy powiedzieć o tym lekarzowi. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- jeśli pacjent ma ciężkie zaburzenia serca,
- jeśli pacjent miał niedawno udar mózgu lub zawał serca,
- jeśli pacjent ma niskie ciśnienie krwi,
- jeśli pacjent ma ciężkie zaburzenia czynności wątroby,

- jeśli pacjent ma rzadkie dziedziczne choroby oczu (takie jak zwyrodnienie barwnikowe siatkówki - *retinitis pigmentosa*),
- jeśli pacjent doznał kiedykolwiek utraty wzroku w wyniku tzw. „udarów oka” (nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Sildenafil ratiopharm

- jeśli pacjent ma problemy z sercem. W takim przypadku lekarz powinien dokładnie ocenić, czy stan serca pozwala na dodatkowy wysiłek, jaki wiąże się z aktywnością seksualną.
- jeśli pacjent cierpi na którekolwiek z poniższych zaburzeń, bowiem może to zwiększyć liczbę działań niepożądanych:
 - zaburzenie dotyczące krwinek czerwonych (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa);
 - choroba nowotworowa krwi (białaczka);
 - choroba nowotworowa szpiku kostnego (szpiczak mnogi);
 - jakakolwiek choroba prącia lub zniekształcenie prącia.
- jeśli pacjent cierpi na którekolwiek z poniższych zaburzeń, należy poinformować o tym lekarza, który oceni dokładnie, czy pacjent może przyjmować ten lek:
 - jeśli pacjent ma chorobę wrzodową żołądka;
 - jeśli pacjent ma zaburzenia krzepnięcia krwi (np. hemofilię).
- jeśli pacjent ma problemy z nerkami lub wątrobą, należy poinformować o tym lekarza. W takim przypadku lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku.

Nie należy przyjmować leku Sildenafil ratiopharm:

- jeśli u pacjenta jest stosowane aktualnie inne leczenie zaburzeń erekcji;
- jeśli pacjent nie ma zaburzeń erekcji;
- u kobiet.

Leku Sildenafil ratiopharm nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Jeśli wystąpi nagle pogorszenie widzenia lub nagła utrata wzroku, należy przerwać stosowanie leku Sildenafil ratiopharm i natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Przyjmowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

W przypadku nagłego postępowania ratunkowego, należy poinformować lekarza zajmującego się pacjentem, że pacjent przyjmuje lek Sildenafil ratiopharm.

NIE przyjmować leku Sildenafil ratiopharm, jeśli pacjent przyjmuje leki zawierające azotany (np. nitroglicerynę) lub uwalniające tlenek azotu (np. azotan amylu). Leki te często są stosowane do łagodzenia bólu w klatce piersiowej (dławicy piersiowej). Jednoczesne przyjęcie azotanów lub leków uwalniających tlenek azotu z lekiem Sildenafil ratiopharm może mieć silny wpływ na ciśnienie krwi pacjenta.

Przyjmowanie leku Sildenafil ratiopharm razem z niektórymi lekami może wywołać problemy. W związku z tym należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:

- rytonawir lub sakwinawir (leki stosowane w zwalczaniu zakażenia HIV);
- ketokonazol lub itraconazol (leki stosowane w zwalczaniu zakażeń grzybiczych);
- erytromycyna (antybiotyk);
- cymetydyna (lek stosowany w leczeniu zgagi i wrzodów żołądka);
- leki α -adrenolityczne (grupa leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi lub powiększonej prostaty [łagodnego przerostu prostaty]).

Niektórzy pacjenci przyjmujący leki α -adrenolityczne mogą doznać zawrotów głowy lub

uczucia oszołomienia przy wstawaniu. Są to objawy spadku ciśnienia krwi przy szybkim wstaniu z siedzenia lub leżenia (niedociśnienie ortostatyczne). Objawy takie występują zwykle w ciągu 4 godzin od przyjęcia leku Sildenafil ratiopharm. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia tych objawów, pacjent powinien rozpocząć przyjmowanie leku Sildenafil ratiopharm dopiero wtedy, gdy jego stan będzie dobrze kontrolowany przez regularne przyjmowanie stałych dawek przepisanego leku α -adrenolitycznego.

Jeżeli pacjent przyjmuje jeden z powyższych leków, lekarz może rozpocząć leczenie od najniższej dawki (25 mg) leku Sildenafil ratiopharm. Jeżeli pacjent przyjmuje rytonawir, nie należy przekraczać maksymalnej dawki 25 mg leku Sildenafil ratiopharm w ciągu 48 godzin.

Przyjmowanie leku Sildenafil ratiopharm z jedzeniem i piciem

W razie przyjmowania leku Sildenafil ratiopharm z jedzeniem, działanie leku może być opóźnione.

Alkohol może pogorszyć istniejące zaburzenia erekcji. Aby odnieść maksymalne korzyści z przyjmowania leku, zaleca się unikanie spożywania alkoholu przed przyjęciem leku Sildenafil ratiopharm.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Sildenafil ratiopharm może wywołać u niektórych pacjentów zawroty głowy, lub zaburzenia widzenia lub słuchu. Jeżeli pacjent odczuwa zawroty głowy lub zaburzenia wzroku lub słuchu po przyjęciu leku Sildenafil ratiopharm, nie powinien prowadzić pojazdów lub posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK SILDENAFIL RATIOPHARM

Sildenafil ratiopharm należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka, to

1 tabletka leku Sildenafil ratiopharm przyjęta około 1 godzinę przed aktywnością seksualną. Tabletkę należy połknąć w całości, popijając szklanką wody.

Nie należy przyjmować większej ilości tabletek, niż przepisze lekarz.

Leku Sildenafil ratiopharm nie należy stosować częściej niż raz na dobę.

Lek Sildenafil ratiopharm pomaga osiągnąć wzwód jedynie pod warunkiem pobudzenia seksualnego. Czas, po którym występuje działanie leku Sildenafil ratiopharm jest różny u różnych pacjentów, ale zwykle wynosi od pół godziny do jednej godziny. Działanie leku Sildenafil ratiopharm może nastąpić później, jeśli zostanie przyjęty razem z obfitym posiłkiem.

Jeśli po zażyciu leku Sildenafil ratiopharm nie dochodzi do wzwodu lub czas trwania wzwodu nie jest wystarczający do odbycia stosunku płciowego, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Sildenafil ratiopharm

U pacjentów, którzy przyjęli zbyt dużą dawkę leku Sildenafil ratiopharm może wystąpić więcej objawów niepożądanych, mogą też odczuwać silny ból mięśni. W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Sildenafil ratiopharm, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Sildenafil ratiopharm może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W ocenie działań niepożądanych stosowano następującą konwencję częstości:

bardzo często	występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów
często	występują u 1 do 10 na 100 pacjentów
niezbyt często	występują u 1 do 10 na 1000 pacjentów
rzadko	występują u 1 do 10 na 10 000 pacjentów
bardzo rzadko	występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów
częstość nieznana	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Ważne działania niepożądane:

- Ból w klatce piersiowej:
Jeżeli pacjent odczuje (nietypowy) ból w klatce piersiowej podczas aktywności seksualnej lub po jej zakończeniu, NIE wolno przyjmować żadnych leków zawierających azotany (np. nitrogliceryny). Należy NATYCHMIAST skontaktować się z lekarzem.
- Reakcje alergiczne:
Reakcje alergiczne, takie jak wysypka skórka, nabrzmiące i swędzące obszary skóry, oraz ciężkie reakcje alergiczne obejmujące osłabienie, spadek ciśnienia krwi, trudności z oddychaniem i obrzęk powiek, twarzy, warg lub gardła są obserwowane rzadko. Jeżeli pacjent uważa, że występuje u niego tego typu reakcja, należy przerwać przyjmowanie leku Sildenafil ratiopharm i zwrócić się NATYCHMIAST o pomoc lekarską.
- Zaburzenia widzenia:
Jeśli u pacjenta wystąpi nagle pogorszenie widzenia lub nagła utrata wzroku, należy przerwać stosowanie leku Sildenafil ratiopharm i NATYCHMIAST skontaktować się z lekarzem.
- Długotrwały wzwód:
Istnieją doniesienia o nadmiernie przedłużających się i czasem bolesnych wzwodach po przyjęciu leku Sildenafil ratiopharm (częstość nieznana). Jeśli u pacjenta wystąpi taki wzwód, utrzymujący się bez przerwy ponad 4 godziny, należy NATYCHMIAST skontaktować się z lekarzem.

Ponadto wystąpić mogą następujące działania niepożądane:

- bardzo często: ból głowy;
- często: zawroty głowy, zaburzenia widzenia (zwiększona jaskrawość światła lub zmniejszenie ostrości widzenia), widzenie z kolorową poświatą, uderzenia gorąca, zatłoczony nos, niestrawność;
- niezbyt często: senność, osłabione czucie dotyku, przekrwienie oczu, ból oczu, łzawienie oczu, nieprawidłowe odczucia w oku, zawroty głowy, dzwonienie w uszach, nieregularne lub mocne bicie serca, wymioty, nudności, suchość w ustach, wysypka skórna, bóle mięśniowe, uczucie zmęczenia oraz szybkie bicie serca;
- rzadko: udar mózgu, omdlenie, nagłe osłabienie lub utrata słuchu, wysokie ciśnienie krwi, niskie ciśnienie krwi, zawał serca, nieregularna praca serca, krwawienie z nosa;
- częstość nieznana: tymczasowe zmniejszenie dopływu krwi do pewnych części mózgu, drgawki, drgawki nawracające, niedrożność naczyń krwionośnych w oku, częściowe, nagłe, czasowe lub trwałe upośledzenie lub utrata wzroku w jednym lub obu oczach, nieprawidłowa praca serca, niestabilna dusznica bolesna (ból w klatce piersiowej), nagły zgon, ciężkie reakcje skórne charakteryzujące się wysypką, pęcherzykami, złuszczeniem się skóry i bólem, wymagające natychmiastowej pomocy lekarza.

U większości, ale nie u wszystkich pacjentów, którzy doznali działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym, zaburzenia sercowo-naczyniowe występowały przed przyjęciem tego leku. Niemożliwe jest stwierdzenie, czy te działania niepożądane miały bezpośredni związek ze stosowaniem leku Sildenafil ratiopharm.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK SILDENAFIL RATIOPHARM

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Sildenafil ratiopharm po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na blistrze po słowie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Sildenafil ratiopharm

- Substancją czynną jest sildenafil.
Każda tabletkę powlekana zawiera 100 mg sildenafilu w postaci cytrynianu.
- Ponadto lek zawiera: celulozę mikrokrystaliczną, hypromelozę, kroskarmelozę sodową, magnezu stearynian, wodorofosforan wapnia (bezwodny), talk, makrogol 6000, tytanu dwutlenek, żelaza tlenek czerwony, indygotynę - lak aluminiowy.

Jak wygląda lek Sildenafil ratiopharm i co zawiera opakowanie

Lek Sildenafil ratiopharm to niebieskie podłużne tabletki powlekane z krawędzią

Lek Sildenafil ratiopharm jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 2, 4, 8 lub 12 tabletek powlekanych w blistrach. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Niemcy
info@ratiopharm.de

Wytwórca

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Niemcy

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
Polska

HBM Pharma s.r.o
Sklabinská 30
036 80 Martin
Słowacja

Medicamentos Internacionales, S.A.

c/ Solana, n°26
28850 Torrejón de Ardoz (Madrid)
Hiszpania

Famar S.A.
7, Anthousas Avenue
15344 Anthousa, Attiki
Grecja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm S.A. Luxembourg
Tél/Tel: +35 2 40 37 27

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

Teva Magyarország Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228 400

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Norge

ratiopharm AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

España

ratiopharm España, S.A.
Tel: +34 91 567 29 70

Portugal

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 424 80 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

Teva UK Limited, Bretland
Sími: +44 1323 501 111

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 677 849 80

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1323 501 111

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}