

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sildenafil Sandoz, 100 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 100 mg syldenafilu (*Sildenafilum*) w postaci cytrynianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Jasnoniebieska, okrągła, lekko nakrapiana tabletką z krzyżującymi się liniami podziału na obydwu stronach i wytłoczonym symbolem „100” na jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na cztery równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Sildenafil jest wskazany do stosowania u dorosłych mężczyzn z zaburzeniami wzvodu, które polegają na braku możliwości uzyskania lub utrzymania erekcji prącia wystarczającej do odbycia stosunku seksualnego.

Do skutecznego działania syldenafilu konieczna jest stymulacja seksualna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dorosłych

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Zmiana dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) nie jest konieczna.

Zaburzenia czynności nerek

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

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) klirens

syldenafilem jest zmniejszony, dlatego należy rozważyć stosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego dawkę można stopniowo zwiększyć do 50 mg, maksymalnie do 100 mg (w razie konieczności).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (np. z marskością) klirens syldenafilem jest zmniejszony, dlatego należy rozważyć stosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego dawkę można zwiększyć do 50 mg, maksymalnie do 100 mg (w razie konieczności).

Dzieci i młodzież

Syldenafil nie jest wskazany u osób w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze

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

W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego u pacjentów przyjmujących leki alfa-adrenolityczne, stan takich pacjentów należy ustabilizować przed rozpoczęciem stosowania syldenafilem. Ponadto należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 25 mg (patrz punkty 4.4. i 4.5).

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3. Przeciwwskazania

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

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE5, w tym syldenafilem, z lekami pobudzającymi cyklazę guanylową, takimi jak riocyguat, gdyż może prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).

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

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

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

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka

Przed rozpoczęciem leczenia zaburzeń wzrodu lekarz powinien wziąć pod uwagę stan układu naczyniowo-sercowego pacjenta, gdyż z aktywnością seksualną wiąże się pewne ryzyko zaburzeń czynności serca. Syldenafil ma właściwości rozszerzające naczynia krwionośne, powodujące niewielkie i przemijające zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 5.1). Przed przepisaniem syldenafilu lekarz powinien starannie rozważyć, czy ze względu na współistniejące choroby rozszerzenie naczyń krwionośnych, zwłaszcza w skojarzeniu z aktywnością seksualną, nie wpłynie ujemnie na stan pacjenta. Do pacjentów ze zwiększoną wrażliwością na leki rozszerzające naczynia krwionośne należą pacjenci ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (np. ze zwężeniem ujścia aorty, kardiomiopatią przerostową zawężającą) lub pacjenci z rzadkim zespołem atrofii wielonarządowej, charakteryzującym się ciężkim zaburzeniem kontroli ciśnienia tętniczego krwi przez autonomiczny układ nerwowy.

Syldenafil nasila hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 4.3).

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

Priapizm

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

W okresie po wprowadzeniu syldenafilu do obrotu opisywano przypadki przedłużonej erekcji i priapizmu. Jeśli wzwód utrzymuje się dłużej niż 4 godziny, pacjent powinien niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną. Niepodjęcie natychmiastowe leczenia może spowodować uszkodzenie tkanek penisa i trwałą utratę potencji.

Jednoczesne podawanie syldenafilu z innymi inhibitorami PDE5 lub innymi lekami stosowanymi w leczeniu zaburzeń wzrodu

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania syldenafilu z innymi inhibitorami PDE5, z zawierającymi syldenafil produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH) lub z innymi lekami stosowanymi w leczeniu zaburzeń wzrodu. Z tego względu takie leczenie skojarzone nie jest zalecane.

Wpływ na wzrok

Istnieją spontaniczne zgłoszenia przypadków zaburzeń widzenia w związku z przyjmowaniem syldenafilu i innych inhibitorów PDE5 (patrz punkt 4.8). Przypadki rzadkiej choroby, nietętniczej postaci przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego, były zgłaszane spontanicznie i notowane w badaniach obserwacyjnych podczas stosowania syldenafilu i innych inhibitorów PDE5 (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy zalecić, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek nagłych zaburzeń widzenia przerwali stosowanie syldenafilu i niezwłocznie skonsultowali się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie z rytonawirem

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

Jednoczesne stosowanie z lekami alfa-adrenolitycznymi

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

Wpływ na krwawienie

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

Kobiety

Syldenafil nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Sildanafil Sandoz zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny do sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na syldenafil

Badania in vitro

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

Badania in vivo

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

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

Jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy HIV sakwinawiru (inhibitora CYP3A4) w stanie równowagi (1200 mg trzy razy na dobę) z syldenafilem (w pojedynczej dawce 100 mg) powodowało zwiększenie wartości C_{max} syldenafilu o 140%, a AUC o 210%. Syldenafil nie wpływał na

farmakokinetykę sakwinawiru (patrz punkt 4.2). Należy przypuszczać, że silniejsze inhibitory CYP3A4, takie jak ketokonazol i itrakonazol, mają silniejsze działanie.

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

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

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

Wprawdzie nie przeprowadzono specyficznych badań interakcji ze wszystkimi lekami, jednak analiza danych farmakokinetycznych wykazała brak wpływu na farmakokinetykę syldenafilu podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP2C9 (takimi jak tolbutamid, warfaryna, fenytoina), inhibitorami CYP2D6 (takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), tiazydowymi i pokrewnymi lekami moczopędnymi, pętlowymi lekami moczopędnymi i lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, inhibitorami konwertazy angiotensyny, inhibitorami wapnia, antagonistami receptorów beta-adrenergicznych lub lekami pobudzającymi metabolizm z udziałem cytochromu P450 (takimi jak ryfampicyna, barbiturany). W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podawanie antagonisty endoteliny, bozentanu (induktor CYP3A4 [umiarkowany], CYP2C9 i prawdopodobnie CYP2C19) w stanie stacjonarnym (125 mg dwa razy na dobę) i syldenafilu w stanie stacjonarnym (80 mg trzy razy na dobę) powodowało zmniejszenie wartości AUC i C_{max} syldenafilu odpowiednio o 62,6% i 55,4%. Dlatego można spodziewać się, że jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP3A4, takich jak ryfampina, spowoduje znaczniejsze zmniejszenie stężenia syldenafilu w osoczu.

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

Wpływ syldenafilu na inne produkty lecznicze

Badania in vitro

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

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

Badania in vivo

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

Riocyguat: Badania niekliniczne wykazały nasilone działanie obniżające ciśnienie krwi podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów PDE5 i riocyguatu. W badaniach klinicznych wykazano nasilanie działania hipotensyjnego inhibitorów PDE5 przez riocyguat. W badanej populacji nie wykazano korzystnego działania klinicznego takiego skojarzenia. Jednoczesne stosowanie riocyguatu i inhibitorów PDE5, w tym syldenafilu, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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

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

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

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

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

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

U zdrowych ochotników syldenafila w stanie stacjonarnym (80 mg trzy razy na dobę) powodował zwiększenie wartości AUC i C_{max} bozentanu (125 mg dwa razy na dobę) odpowiednio o 49,8% i 42%.

Dodanie pojedynczej dawki syldenafile do sakubitrylu/walsartanu w stanie stacjonarnym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wiązało się z istotnie większym obniżeniem ciśnienia tętniczego w porównaniu z w porównaniu z podawaniem samego sakubitrylu/walwalsartanu. Dlatego należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania stosowania syldenafile u pacjentów leczonych sakubitrylem/walwalsartanem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu Sildenafil Sandoz u kobiet nie jest wskazane.

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

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

Podanie jednorazowej doustnej dawki 100 mg syldenafile zdrowym ochotnikom nie spowodowało zmian w ruchliwości i morfologii plemników (patrz punkt 5.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sildenafil wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na doniesienia z badań klinicznych o występowaniu zawrotów głowy i zaburzeń widzenia, pacjenci powinni sprawdzić swoją reakcję po przyjęciu sildenafilu, zanim podejmą prowadzenie samochodu bądź obsługę urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa sildenafilu oparto na danych z 74 kontrolowanych placebo badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 9570 pacjentów. W badaniach tych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy, zaczerwienienie, niestrawność, przekrwienie błony śluzowej nosa, zawroty głowy, nudności, uderzenia gorąca, zaburzenia widzenia, widzenie na niebiesko i niewyraźne widzenie.

Dane o działaniach niepożądanych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu były gromadzone przez ponad 10 lat. Ponieważ nie wszystkie działania niepożądane są zgłaszane podmiotowi odpowiedzialnemu i wprowadzane do bazy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, nie można wiarygodnie ustalić ich częstości.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie błony śluzowej nosa	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Senność, niedoczulica	Udar naczyniowy mózgu, przemijający napad niedokrwienny*, napady drgawek*, nawracające napady drgawek*, omdlenie
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia	Zaburzenia wydzielania	Nietętnicza przednia

		barwnego**, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie	łez***, ból oka, światłowstręt, fotopsja, przekrwienie oka, widzenie jaskrawe, zapalenie spojówek	niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION)*, zamknięcie naczyń siatkówki*, krwotok do siatkówki, retinopatia miażdżycowa, zaburzenia siatkówki, jaskra, ubytki pola widzenia, podwójne widzenie, zmniejszona ostrość wzroku, krótkowzroczność, osłabienie siły wzroku, męty ciała szklistego, zaburzenia tęczówki, rozszerzenie źrenic, widzenie halo, obrzęk oka, zaburzenia oka, przekrwienie spojówki, podrażnienie oka, nieprawidłowe odczucie w oku, obrzęk powieki, odbarwienie twardówki
Zaburzenia ucha i błędniaka			Zawroty głowy pochodzenia obwodowego, szумы uszne	Głuchota
Zaburzenia serca			Tachykardia kołatanie serca	Nagły zgon sercowy*, zawał mięśnia sercowego, komorowe zaburzenia rytmu serca*, migotanie przedsionków, niestabilna dławica piersiowa
Zaburzenia naczyniowe		Zaczerwienienie, uderzenia gorąca	Nadciśnienie tętnicze,	

			niedociśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Przekrwienie błony śluzowej nosa	Krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej zatok	Odczucie ucisku w gardle, obrzęk błony śluzowej nosa, suchość błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, niestrawność	Refluks żołądkowo-przełykowy, choroba refluksowa, wymioty, ból w nadbrzuszu, suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niedoczulica jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka	Zespół Stevensa-Johnsona (SJS)*, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN)*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból mięśni, ból kończyn	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwiomocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Krwawienie z penisa, priapizm*, obecność krwi w nasieniu, przedłużony wzwód
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, odczucie gorąca	Drażliwość
Badania diagnostyczne			Przyspieszona czynność serca	

* Notowane tylko w okresie po wprowadzeniu sildenafilu do obrotu.

** Zaburzenia widzenia barwnego: widzenie na zielono, widzenie przedmiotów bezbarwnych w kolorach, widzenie na niebiesko, widzenie na czerwono i widzenie na żółto.

*** Zaburzenia wydzielania łez: suchość oczu, zaburzenia łez i nasilone łzawienie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach wzroku.
Kod ATC: G04BE03

Mechanizm działania

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

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

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

Działania farmakodynamiczne

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dwa badania kliniczne zostały specjalnie zaprojektowane w celu oceny przedziału czasowego, w jakim syldenafil wywołuje erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne. W badaniu metodą

pletyzmoigrafii prącia (RigiScan) u pacjentów otrzymujących na czczo sildenafil stwierdzono, że średni czas osiągnięcia erekcji o szywności 60% (wystarczającej do odbycia stosunku płciowego) wynosił 25 minut (zakres od 12 do 37 minut). W innym badaniu metodą RigiScan wykazano, że sildenafil po 4-5 godzinach po podaniu nadal mógł wywoływać erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne.

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

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

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

U niektórych osób po 1 godzinie od podania sildenafilu w dawce 100 mg, w teście rozróżniania barw Farnsworth-Munsella 100 stwierdzono niewielkie, przemijające odchylenia w rozróżnianiu kolorów (niebieskiego/zielonego). Działania tego nie obserwowano po upływie 2 godzin od podania dawki leku. Postulowanym mechanizmem odpowiedzialnym za zaburzenia rozróżniania kolorów jest zahamowanie aktywności izoenzymu PDE6, biorącego udział w kaskadzie przewodzenia bodźca świetlnego w siatkówce. Sildenafil nie wpływa na ostrość lub kontrastowość widzenia. W niewielkim, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem 9 pacjentów z udokumentowanymi wczesnymi, związanymi z wiekiem zmianami zwyrodnieniowymi płamki, sildenafil w pojedynczej dawce 100 mg nie wpływał istotnie na przeprowadzone testy okulistyczne (ostrość widzenia, siatka Amslera, test rozróżniania kolorów symulujący światła uliczne, perymetr Humphreya oraz wrażliwość na światło).

Jednorazowa dawka 100 mg sildenafilu nie powodowała u zdrowych ochotników zmian ruchliwości i morfologii plemników (patrz punkt 4.6).

Dalsze informacje z badań klinicznych

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

W badaniach z zastosowaniem stałej dawki leku poprawę erekcji zgłaszało 62% pacjentów przyjmujących dawkę 25 mg, 74% przyjmujących dawkę 50 mg oraz 82% przyjmujących dawkę 100 mg w porównaniu do 25% pacjentów, otrzymujących placebo. W kontrolowanych badaniach

klinicznych częstość przerwania leczenia syldenafilem była mała i podobna do obserwowanej w grupie placebo. Odsetek pacjentów zgłaszających poprawę po zastosowaniu syldenafilu we wszystkich badaniach klinicznych był następujący: pacjenci z zaburzeniami wzrodu o podłożu psychogennym (84%), pacjenci z zaburzeniami wzrodu z przyczyn mieszanych (77%), pacjenci z zaburzeniami wzrodu o podłożu organicznym (68%), osoby w podeszłym wieku (67%), pacjenci z cukrzycą (59%), pacjenci z chorobą niedokrwinną serca (69%), pacjenci z nadciśnieniem tętniczym (68%), pacjenci po przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (ang. Transurethral Resection of Prostate, TURP) (61%), pacjenci po radykalnej prostatektomii (43%), pacjenci po urazie rdzenia kręgowego (83%), pacjenci z depresją (75%). W długotrwałych badaniach bezpieczeństwo stosowania i skuteczność syldenafilu utrzymywały się na stałym poziomie.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań syldenafilu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zaburzeń wzrodu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

Wydalenie

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U zdrowych ochotników (w wieku co najmniej 65 lat) stwierdzono zmniejszony klirens syldenafilu, co powodowało, że stężenie leku i jego aktywnego N-demetylo metabolitu w osoczu było w przybliżeniu o 90% większe od obserwowanego u ochotników w młodszym wieku (18-45 lat).

Ze względu na zmieniający się z wiekiem stopień wiązania z białkami, stężenie wolnego syldenafile w osoczu zwiększyło się w przybliżeniu o 40%.

Niewydolność nerek

U ochotników z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 80 ml/min) farmakokinetyka syldenafile nie zmieniała się po podaniu pojedynczej dawki doustnej 50 mg. Średnie wartości AUC i C_{max} N-demetylo metabolitu zwiększały się odpowiednio do 126% i do 73% w porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku, z prawidłową czynnością nerek. Jednak ze względu na dużą zmienność osobniczą różnice te nie były statystycznie istotne.

U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) klirens syldenafile zmniejszał się, co powodowało zwiększenie wartości AUC i C_{max} syldenafile odpowiednio o 100% i 88% w porównaniu z osobami w tym samym wieku i bez niewydolności nerek. Ponadto znamienne zwiększały się wartości AUC (o 200%) i C_{max} (o 79%) N-demetylo metabolitu.

Niewydolność wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Kopowidon
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Indygokarmina (E132), lak aluminiowy
Sacharyna sodowa

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii Aclar/Aluminium lub PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 lub 28 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16545

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1.04.2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.07.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.08.2022r.