ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Granpidam 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg syldenafilu (w postaci cytrynianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka leku zawiera także 0,2 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Białe lub prawie białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane o średnicy około 6,6 mm z wytłoczonym oznaczeniem „20” na jednej stronie oraz gładkie na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli
Leczenie dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym według WHO jako klasa II i III, lek stosuje się w celu poprawy wydolności wysiłkowej. Wykazano skuteczność działania produktu leczniczego w pierwotnych postaciach nadciśnienia płucnego, oraz wtórnych związanych z chorobami tkanki łącznej.

Dzieci i młodzież
Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Wykazano skuteczność działania produktu pod względem poprawy wydolności wysiłkowej lub hemodynamiki płuc w pierwotnych postaciach nadciśnienia płucnego oraz wtórnych związanych z wrodzoną wadą serca (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i monitorowane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w terapii nadciśnienia płucnego. Jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Granpidam dojdzie do pogorszenia stanu klinicznego, należy rozważyć zastosowanie innych metod.

Dawkowanie

Dorośli
Zalecana dawka to 20 mg trzy razy na dobę. Lekarz powinien zalecić pacjentowi, który zapomni przyjąć dawkę produktu Granpidam, aby zrobił to jak najszybciej, po czym kontynuował normalne dawkowanie. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej.

Dzieci i młodzież (w wieku od 1.roku do17 lat)
Dla dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat, zalecana dawka u pacjentów o masie ciała ≤ 20 kg wynosi 10 mg trzy razy na dobę, a dla pacjentów o masie ciała > 20 kg wynosi 20 mg trzy razy na dobę. Nie należy stosować większych dawek niż zalecane u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym (patrz punkty 4.4 i 5.1). Nie należy stosować tabletek 20 mg w przypadkach

kiedy powinna być stosowana dawka 10 mg trzy razy na dobę. Dla pacjentów o masie ciała ≤ 20 kg i pozostałych młodszych pacjentów, którzy nie mogą połknąć tabletek, dostępne są inne odpowiednie postacie farmaceutyczne produktu leczniczego.

Pacjenci przyjmujący inne produkty lecznicze
Na ogół, każda decyzja o dostosowaniu dawki powinna być podejmowana po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. W przypadku stosowania syldenafilu u pacjentów przyjmujących inhibitory CYP3A4, takie jak erytromycyna lub sakwinawir, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy na dobę. Zmniejszenie dawki do 20 mg raz na dobę zaleca się w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4 o większej sile działania, jak np. klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon. W celu uzyskania informacji dotyczących stosowania syldenafilu z inhibitorami CYP3A4 o największej sile działania, patrz punkt 4.3. W przypadku jednoczesnego stosowania syldenafilu z induktorami CYP3A4 może być wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Skuteczność kliniczna mierzona za pomocą testu 6 - minutowego marszu może być mniejsza u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z niewydolnością nerek
U pacjentów z niewydolnością nerek, w tym ciężką (klirens kreatyniny < 30 ml/min) modyfikowanie dawki początkowej nie jest konieczne. W wypadku złej tolerancji produktu leczniczego, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy na dobę wyłącznie po dokładnym przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka.

Pacjenci z niewydolnością wątroby
U pacjentów z niewydolnością wątroby (wg Child-Pugh klasa A i B) nie ma potrzeby modyfikowania dawki początkowej. Zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy na dobę należy rozważyć wyłącznie w wypadku złej tolerancji produktu leczniczego, po dokładnym przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka.

Stosowanie produktu Granpidam jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (wg Child-Pugh klasa C), (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież (dzieci poniżej 1. roku oraz niemowlęta)
Nie należy stosować syldenafilu u niemowląt z przetrwałym nadciśnieniem płucnym noworodka poza zatwierdzonymi wskazaniami, ponieważ ryzyko związane z leczeniem przewyższa jego korzyści (patrz punkt 5.1). Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności sildenafilu u dzieci w innych wskazaniach w wieku poniżej 1. roku . Brak dostępnych danych.

Przerwanie leczenia
Dostępne dane, jakkolwiek ograniczone, sugerują, że nagłe przerwanie terapii sildenafilem nie powoduje pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego w stosunku do stanu sprzed rozpoczęcia terapii. W celu uniknięcia nagłego pogorszenia stanu klinicznego po odstawieniu produktu należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki. Podczas odstawiania produktu wskazana jest intensywna kontrola.

Sposób podawania
Produkt Granpidam przeznaczony jest wyłącznie do stosowania doustnego. Tabletki powinny być podawane co 6-8 godzin wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w

punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie z produktami będącymi źródłem tlenku azotu (takimi jak azotan amylu) lub azotanami w jakiejkolwiek postaci ze względu na hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 5.1).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE5, w tym syldenafilu, i leków pobudzających cyklazę guanylową, takich jak riocyguat, jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).

Stosowanie w połączeniu z inhibitorami CYP3A4 o największej sile działania (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir) (patrz punkt 4.5).

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

Bezpieczeństwo stosowania syldenafilu nie było badane w następujących podgrupach pacjentów i z tego względu stosowanie syldenafilu u tych pacjentów jest przeciwwskazane:
Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby, Pacjenci po ostatnio przebytym udarze mózgu lub zawale mięśnia sercowego, Pacjenci ze znacznym niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze krwi < 90/50 mmHg).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Skuteczność sildenafilu u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem płucnym (klasa czynnościowa IV) nie została ustalona. Jeśli nastąpi pogorszenie obrazu klinicznego, należy rozważyć zastosowanie leczenia właściwego w ciężkich postaciach choroby (np. epoprostenol) (patrz punkt 4.2). Bilans korzyści i ryzyka stosowania syldenafilu u pacjentów z I klasą czynnościową wg WHO tętniczego nadciśnienia płucnego nie został ustalony.

Przeprowadzono badania kliniczne z zastosowaniem syldenafilu dotyczące innych form wtórnego nadciśnienia płucnego związanych z pierwotną (samoistną) chorobą tkanki łącznej lub wrodzoną wadą serca związaną z nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 5.1). Nie zaleca się stosowania syldenafilu w innych formach nadciśnienia płucnego.

W długoterminowym rozszerzonym badaniu u dzieci i młodzieży zaobserwowano zwiększenie ilości zgonów u pacjentów otrzymujących większe dawki niż zalecane. Nie należy zatem stosować dawek większych niż zalecane u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym (patrz również punkty 4.2 i 5.1).

Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki
Bezpieczeństwo stosowania syldenafilu nie było badane u pacjentów z dziedzicznymi chorobami zwyrodnieniowymi siatkówki, takimi jak barwnikowe zwyrodnienie siatkówki (*retinitis pigmentosa*) - u części z tych pacjentów występują genetyczne zaburzenia dotyczące fosfodiesteraz siatkówkowych. Z tego względu stosowanie produktu Granpidam u tych pacjentów nie jest zalecane.

Rozszerzenie naczyń
Przed zastosowaniem syldenafilu lekarz powinien dokładnie rozważyć czy ze względu na towarzyszące choroby, łagodne lub umiarkowane rozszerzenie naczyń powodowane przez syldenafil nie wpłynie negatywnie na pacjenta. Dotyczy to na przykład pacjentów z niedociśnieniem, odwodnionych, a także pacjentów ze znacznym stopniem zwężenia drogi odpływu z lewej komory, lub zaburzeniami czynności układu autonomicznego (patrz punkt 4.4).

Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych
W badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, u mężczyzn stosujących go z powodu zaburzeń erekcji, opisywano poważne zaburzenia sercowo-naczyniowe, w

tym zawał mięśnia sercowego, niestabilną dławicę piersiową, nagły zgon sercowy, komorowe zaburzenia rytmu, krwotok mózgowy, przemijające napady niedokrwienne, nadciśnienie i niedociśnienie. U większości, choć nie u wszystkich, z tych pacjentów czynniki ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych występowały przed zastosowaniem syldenafilu. Wiele z tych powikłań występowało w czasie lub krótko po zakończeniu stosunku seksualnego, a kilka przypadków wystąpiło po przyjęciu syldenafilu przed rozpoczęciem aktywności seksualnej. Nie jest możliwe jednoznaczne określenie, czy powikłania te były związane bezpośrednio z wymienionymi czynnikami ryzyka.

Priapizm
Syldenafil należy ostrożnie stosować u pacjentów z anatomicznymi deformacjami prącia (takimi jak duże wygięcie, włóknienie ciał jamistych czy choroba Peyroniego) oraz u pacjentów z ryzykiem wystąpienia priapizmu (np. u pacjentów z anemią sierpowatą, szpiczakiem mnogim i białaczką).

Po dopuszczeniu syldenafilu do obrotu zgłaszano przypadki przedłużonych erekcji i priapizmu. W przypadku erekcji utrzymującej się dłużej niż 4 godziny, pacjent powinien natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną. Jeśli priapizm nie będzie natychmiast leczony, może dojść do uszkodzenia tkanki prącia i trwałej utraty potencji (patrz punkt 4.8).

Zatory naczyniowe u pacjentów z niedokrwistością sierpowatą
Nie należy stosować syldenafilu u pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do niedokrwistości sierpowatej. W badaniu klinicznym, przypadki zatorów naczyniowych wymagających hospitalizacji występowały częściej u pacjentów stosujących syldenafil niż u pacjentów otrzymujących placebo, co doprowadziło do przedwczesnego przerwania tego badania.

Zaburzenia widzenia
W związku z przyjmowaniem syldenafilu i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano spontanicznie przypadki zaburzenia widzenia. Rzadko odnotowano spontaniczne zgłoszenia oraz raportowano w badaniach przypadki nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego, w związku z przyjmowaniem syldenafilu i innych inhibitorów PDE5 (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia jakichkolwiek nagłych zaburzeń widzenia należy niezwłocznie przerwać leczenie i rozważyć zastosowanie leczenia alternatywnego (patrz punkt 4.3).

Leki alfa-adrenolityczne
Syldenafil podawany pacjentom przyjmującym leki α-adrenolityczne może u niektórych osób prowadzić do układowego niedociśnienia (patrz punkt 4.5), dlatego zalecane jest zachowanie ostrożności. W celu zmniejszenia ryzyka rozwoju niedociśnienia ortostatycznego, należy ustabilizować hemodynamicznie pacjentów przyjmujących leki α-adrenolityczne, zanim włączy się do leczenia syldenafil. Lekarz powinien poinformować pacjenta o sposobie postępowania, w razie wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego.

Zaburzenia krzepnięcia
Badania dotyczące czynności płytek krwi wykazały, że syldenafil wzmaga antyagregacyjne działanie nitroprusydku sodu w warunkach *in vitro*. Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafilu u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia czy czynną chorobą wrzodową. Syldenafil można zatem stosować u tych pacjentów jedynie po gruntownym rozważeniu stosunku ryzyka do ewentualnych korzyści związanych z leczeniem.

Antagoniści witaminy K
U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku w przypadku rozpoczęcia leczenia syldenafilem u pacjentów stosujących antagonistów witaminy K, zwłaszcza u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej.

Zatorowość płucna w przebiegu zakrzepicy żylnej
Nie ma danych dotyczących stosowania syldenafilu u pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do zatorowości płucnej w przebiegu zakrzepicy żylnej. Donoszono jednak o zagrażających życiu przypadkach obrzęku płuc po zastosowaniu leków rozszerzających naczynia (głównie prostacykliny) u

tych pacjentów. W przypadku pojawienia się obrzęku płuc u pacjentów z nadciśnieniem płucnym przyjmujących syldenafil, należy rozważyć możliwość występowania zatorowości płucnej w przebiegu zakrzepicy żylnej.

Stosowanie syldenafilu jednocześnie z bozentanem
Skuteczność syldenafilu u pacjentów stosujących bozentan nie została jednoznacznie wykazana (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jednoczesne stosowanie z innymi inhibitorami PDE5
U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym nie badano bezpieczeństwa ani skuteczności syldenafilu stosowanego jednocześnie z innymi inhibitorami PDE5, w tym syldenafilu jednocześnie stosowanego w zaburzeniach erekcji, dlatego nie zaleca się takiego stosowania skojarzonego (patrz punkt 4.5).

Informacje o substancjach pomocniczych
Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na syldenafil

Badania in vitro
Metabolizm syldenafilu odbywa się głównie w układzie cytochromu P450 (CYP) izoform 3A4 (główna ścieżka) i 2C9 (ścieżka poboczna). Tak więc inhibitory wymienionych izoenzymów mogą zmniejszać klirens syldenafilu, aktywatory tych izoenzymów zaś mogą go zwiększać. Zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkty 4.2. i 4.3).

Badania in vivo
Badano jednoczesne podawanie syldenafilu w postaci doustnej oraz epoprostenolu w postaci dożylnej (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo syldenafilu podawanego jednocześnie z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (np. ambrisentan, iloprost). Dlatego w przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych zaleca się zachowanie ostrożności.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności syldenafilu stosowanego jednocześnie z innymi inhibitorami PDE5 u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.4).

Analiza farmakokinetyczna populacji chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym objętych badaniami klinicznymi wykazała zmniejszenie się klirensu syldenafilu i (lub) zwiększenie jego biodostępności po podaniu doustnym w przypadku jednoczesnego stosowania substratów CYP3A4 oraz kombinacji substratów CYP3A4 i ß-adrenolityków. Były to jedyne istotne statystycznie zależności wpływu leków na farmakokinetykę syldenafilu u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Ekspozycja na syldenafil u pacjentów przyjmujących jednocześnie substraty CYP3A4 i substraty CYP3A4 wraz z ß-adrenolitykami była odpowiednio o 43% i 66% większa w porównaniu do pacjentów, którzy nie przyjmowali produktów leczniczych z tej grupy. Ekspozycja na syldenafil po podaniu dawki 80 mg trzy razy na dobę była pięciokrotnie większa w porównaniu do ekspozycji osiąganej przy zastosowaniu zalecanej dawki 20 mg trzy razy na dobę. Ten zakres stężeń obejmuje wzrost ekspozycji na syldenafil obserwowany w specjalnie zaprojektowanym badaniu dotyczącym interakcji z inhibitorami CYP3A4 (z wyjątkiem najsilniejszych inhibitorów CYP3A4 np. ketokonazolu, itrakonazolu, rytonawiru).

Induktory CYP3A4 wydają się mieć istotny wpływ na farmakokinetykę syldenafilu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, co zostało potwierdzone w badaniach *in vivo* z zastosowaniem induktora CYP3A4 bozentanu.

Jednoczesne stosowanie przez zdrowych ochotników bozentanu (umiarkowanego induktora CYP3A4, CYP2C9 i prawdopodobnie również CYP2C19) w dawce 125 mg dwa razy na dobę oraz syldenafilu w dawce 80 mg trzy razy na dobę (w stanie stacjonarnym) przez 6 dni prowadziło do zmniejszenia AUC syldenafilu o 63%. Dane uzyskane z analizy farmakokinetycznej populacji dorosłych pacjentów z PAH objętych badaniami klinicznymi, w tym z trwającego 12 tygodni badania, podczas którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania syldenafilu podawanego doustnie w dawce 20 mg trzy razy na dobę razem ze stałą dawką bozentanu (62,5–125 mg dwa razy na dobę), wykazały spadek ekspozycji na syldenafil w przypadku jednoczesnego podawania z bozentanem, podobnie do obserwacji uzyskanych w badaniach z udziałem zdrowych ochotników (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Skuteczność syldenafilu powinna być ściśle kontrolowana u pacjentów przyjmujących jednocześnie silne induktory CYP3A4, takie jak karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, ziele dziurawca i ryfampicyna.

Jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy HIV rytonawiru, który jest silnym inhibitorem cytochromu P450, w stanie równowagi stężeń (500 mg dwa razy na dobę), z syldenafilem (100 mg dawka pojedyncza) skutkowało 4-krotnym (o 300%) wzrostem C_{max} syldenafilu i 11-krotnym (o 1000%) wzrostem AUC w osoczu. Po 24 godzinach osoczowe stężenie syldenafilu nadal wynosiło około 200 ng/ml w porównaniu do 5 ng/ml, gdy syldenafil podawany był jako jedyny lek. Dane te pozostają w zgodności z obserwowanym silnym wpływem rytonawiru na szeroki zakres substratów cytochromu P450. W oparciu o wyniki badań farmakokinetycznych jednoczesne stosowanie syldenafilu i rytonawiru jest przeciwwskazane u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy HIV sakwinawiru, inhibitora CYP3A4, w stanie równowagi stężeń (1200 mg trzy razy na dobę) z syldenafilem (100 mg dawka pojedyncza) powodowało zwiększenie C_{max} syldenafilu o 140%, AUC o 210%. Syldenafil nie wpływa na farmakokinetykę sakwinawiru. Zalecenia dotyczące dawkowania, patrz punkt 4.2.

Po pojedynczej dawce syldenafilu 100 mg podawanego z erytromycyną, umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, w stanie równowagi stężeń (500 mg dwa razy na dobę przez 5 dni) dochodziło do wzrostu układowej ekspozycji na syldenafil (AUC) o 182%. Zalecenia dotyczące dawkowania, patrz punkt 4.2. U zdrowych ochotników płci męskiej nie obserwowano wpływu podania azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC, C_{max}, T_{max}, stopień eliminacji, lub okres półtrwania syldenafilu i jego głównego krążącego metabolitu. Dostosowanie dawki nie jest wymagane. Cymetydyna (800 mg), inhibitor cytochromu P450, niespecyficzny inhibitor CYP3A4 podawana z 50 mg syldenafilu zdrowym ochotnikom powodowała wzrost stężenia syldenafilu w osoczu o 56%. Dostosowanie dawki nie jest wymagane.

Należy się spodziewać, że inhibitory CYP3A4 o największej sile działania, takie jak ketokonazol i itrakonazol będą działać podobnie jak rytonawir (patrz punkt 4.3). Inhibitory CYP3A4, takie jak klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon powinny wywoływać efekt pośredni pomiędzy wywołanym przez rytonawir a tym wywołanym przez inhibitory, takie jak sakwinawir lub erytromycyna - zakłada się siedmiokrotny wzrost ekspozycji. Dlatego zaleca się dostosowanie dawki, jeśli stosowane są inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.2).

Analiza farmakokinetyczna populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym wykazała, że jednoczesne stosowanie β-adrenolityków z substratami CYP3A4 może powodować dodatkowy wzrost ekspozycji na syldenafil w porównaniu do substratów CYP3A4 stosowanych pojedynczo.

Sok grejpfrutowy jest słabym inhibitorem CYP3A4 w ścianie jelita i może powodować niewielki

wzrost stężenia syldenafilu w osoczu. Dostosowanie dawki nie jest wymagane, jednak nie zaleca się jednoczesnego stosowania syldenafilu z sokiem grejpfrutowym.

Pojedyncza dawka leków przeciwdziałających wydzielaniu kwasu solnego (wodorotlenek magnezu/wodorotlenek glinu) nie wpływała na biodostępność syldenafilu.

Jednoczesne stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu 30 μg i lewonorgestrelu 150 μg) nie wpływało na farmakokinetykę syldenafilu.

Nicorandyl stanowi połączenie leku aktywującego kanał potasowy i azotanu. Ze względu na zawartość azotanu mogą wystąpić poważne interakcje z syldenafilem (patrz punkt 4.3).

Wpływ syldenafilu na inne produkty lecznicze

Badania in vitro
Syldenafil jest słabym inhibitorem izoenzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 (IC_{50} >150 μM) cytochromu P450.

Nie ma danych dotyczących interakcji pomiędzy syldenafilem i niespecyficznymi inhibitorami fosfodiesterazy, takimi jak teofilina i dypirydamol.

Badania in vivo
Nie obserwowano istotnych interakcji jednocześnie stosowanych syldenafilu (50 mg) i tolbutamidu (250 mg) lub warfaryny (40 mg); oba te leki są metabolizowane przez CYP2C9.

Syldenafil nie wykazywał znaczącego wpływu na ekspozycję atorwastatyny (wzrost AUC o 11%), co sugeruje, że syldenafil nie ma istotnego klinicznie wpływu na CYP3A4.
Nie obserwowano interakcji pomiędzy syldenafilem (100 mg dawka pojedyncza) i acenokumarolem. Syldenafil (50 mg) nie powodował wydłużenia czasu krwawienia związanego z podawaniem kwasu acetylosalicylowego (150 mg).

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

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników syldenafil w stanie równowagi stężeń (80 mg trzy razy na dobę) powodował zwiększenie AUC bozentanu o 50% (125 mg dwa razy na dobę). Dane uzyskane z analizy farmakokinetycznej populacji dorosłych pacjentów z PAH, którym podczas badania klinicznego jednocześnie podawano bozentan w ramach podstawowej terapii (62,5–125 mg dwa razy na dobę) wykazały wzrost (20% (95% CI: 9,8 do 30,8) AUC bozentanu stosowanego jednocześnie z syldenafilem w dawce powodującej uzyskanie stanu stacjonarnego (20 mg trzy razy na dobę) w stopniu mniejszym, niż obserwowany u zdrowych ochotników, którym podawano syldenafil w dawce 80 mg trzy razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W badaniu dotyczącym interakcji, w którym syldenafil (100 mg) podawano z amlodypiną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dochodziło do dodatkowego obniżenia skurczowego ciśnienia w pozycji leżącej o 8 mmHg. Odpowiednio, obniżenie ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej wynosiło 7 mmHg. Wartości te były podobne do obserwowanych przy podawaniu syldenafilu jako jedynego leku zdrowym ochotnikom.

W trzech specjalnych badaniach dotyczących interakcji lekowych α-adrenolityk doksazosyna (4 mg i 8 mg) i syldenafil (25 mg, 50 mg lub 100 mg) były jednocześnie podawane pacjentom z łagodnym rozrostem stercza (BPH), których choroba ustabilizowała się w trakcie leczenia doksazosyną. U badanych pacjentów z tych populacji średnie dodatkowe obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej wyniosło odpowiednio 7/7mmHg, 9/5mmHg i 8/4mmHg, w pozycji stojącej zaś średnie obniżenie ciśnienia krwi wyniosło 6/6mmHg, 11/4mmHg i 4/5mmHg. Rzadko dochodziło do wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego, jeśli syldenafil i doksazosyna były podawane pacjentom, których choroba ustabilizowała się w trakcie leczenia doksazosyną.

Należały do nich zawroty głowy i uczucie pustki w głowie, nie dochodziło jednak do omdleń. Jednoczesne podawanie syldenafilu u pacjentów przyjmujących α-adrenolityki może prowadzić do objawowego obniżenia ciśnienia u podatnych osób (patrz punkt 4.4).
Syldenafil (pojedyncza dawka 100 mg) nie wpływał na farmakokinetykę inhibitorów proteazy HIV, sakwinawiru, który jest inhibitorem oraz substratem CYP3A4.

W związku z obserwowanym wpływem na szlak tlenek azotu/cGMP (patrz punkt 5.1), syldenafil wzmagał hipotensyjne działanie azotanów, dlatego jednoczesne stosowanie syldenafilu z substratami tlenku azotu i azotanami w jakiejkolwiek postaci jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Riocyguat: Badania przedkliniczne wykazały nasilone działanie obniżające ciśnienie krwi w przypadku 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).

Syldenafil nie wykazywał istotnego klinicznie wpływu na stężenia w osoczu doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu 30 µg i lewonorgestrelu 150 µg).

Przyjęcie pojedynczej dawki syldenafilu w stanie stabilnego wysycenia sakubitrylem z walsartanem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym było związane z istotnie większym obniżeniem ciśnienia krwi niż w przypadku podawania sakubitrylu z walsartanem w monoterapii. W związku z tym należy zachować ostrożność, rozpoczynając leczenie syldenafilem u pacjentów leczonych sakubitrylem z walsartanem.

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym oraz antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Ze względu na brak danych dotyczących wpływu syldenafilu na kobiety w ciąży, nie zaleca się jego stosowania u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że stosują one odpowiednie metody antykoncepcji.

Ciąża
Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania syldenafilu u kobiet ciężarnych.
Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego negatywnego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płodu. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozwój noworodków (patrz punkt 5.3).

Ze względu na brak danych produktu Granpidam nie należy stosować u kobiet ciężarnych, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią
Nie przeprowadzono odpowiednich, właściwie kontrolowanych badań z udziałem kobiet karmiących piersią. Dane pochodzące od jednej kobiety karmiącej piersią wskazują na to, że syldenafil i jego czynny metabolit *N*-demetylosyldenafil przenikają do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach. Brak jest danych klinicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych u niemowląt karmionych piersią przez matki przyjmujące syldenafil, ale nie przewiduje się, aby w ilościach przez nie przyjmowanych powodował on jakiekolwiek działania niepożądane. Podczas przepisywania tego produktu kobietom karmiącym piersią należy uważnie rozważyć korzyści płynące z leczenia syldenafilem dla matki i potencjalne działania niepożądane, które mogą wystąpić u karmionego przez nią dziecka.

Płodność
Dane niekliniczne, oparte na konwencjonalnych badaniach dotyczących płodności, nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Syldenafil wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Ze względu na doniesienia o występowaniu zawrotów głowy i zaburzeń widzenia w badaniach klinicznych nad syldenafilem, pacjenci powinni sprawdzić swoją reakcję po przyjęciu produktu Granpidam zanim przystąpią do prowadzenia pojazdów bądź obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
W głównym kontrolowanym placebo randomizowanym badaniu dotyczącym stosowania syldenafilu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, 207 pacjentów poddano leczeniu z zastosowaniem syldenafilu w dawkach 20 mg, 40 mg lub 80 mg trzy razy na dobę, a 70 pacjentów przydzielono do grupy placebo. Czas trwania badania wynosił 12 tygodni. Ogólna częstość przerywania leczenia u pacjentów stosujących syldenafil w dawkach 20 mg, 40 mg oraz 80 mg trzy razy na dobę wynosiła odpowiednio 2,9%, 3,0% oraz 8,5% w porównaniu do 2,9% w przypadku placebo. Spośród 277 pacjentów poddanych terapii w badaniu głównym, 259 wzięło udział w przedłużonym, długoterminowym badaniu. Podawano dawki do 80 mg 3 razy na dobę (czterokrotnie więcej od zalecanej dawki 20 mg trzy razy na dobę), a po 3 latach 87% ze 183 pacjentów biorących udział w badaniu otrzymywało syldenafil w dawce 80 mg trzy razy na dobę.

W kontrolowanym placebo badaniu syldenafil, był stosowany jako uzupełnienie do epoprostenolu podawanego dożylnie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, syldenafil (w ustalonych dawkach zwiększanych stopniowo, począwszy od 20 mg do 40 mg, a następnie do 80 mg, trzy razy na dobę zgodnie z tolerancją na produkt) i epoprostenol otrzymywało łącznie 134 pacjentów, a 131 pacjentów otrzymywało placebo i epoprostenol. Czas trwania terapii wynosił 16 tygodni. Ogólna częstość przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wynosiła 5,2% wśród pacjentów leczonych syldenafilem/epoprostenolem wobec 10,7% wśród pacjentów otrzymujących placebo/epoprostenol. Nowo zgłoszone działania niepożądane, które występowały częściej w grupie leczonej syldenafilem/epoprostenolem, obejmowały: przekrwienie oczu, niewyraźne widzenie, przekrwienie śluzówki nosa, nocne poty, ból kręgosłupa i suchość w ustach. U pacjentów leczonych syldenafilem/epoprostenolem znane zdarzenia niepożądane – ból głowy, zaczerwienienie skóry twarzy, ból w kończynie i obrzęk – stwierdzano z większą częstością niż u pacjentów otrzymujących placebo/epoprostenol. Spośród pacjentów, którzy ukończyli badanie początkowe, 242 wzięło udział w przedłużonym, długoterminowym badaniu.

Stosowane dawki wynosiły do 80 mg trzy razy na dobę, a po 3 latach 68% ze 133 pacjentów biorących udział w badaniu otrzymywało syldenafil w dawce 80 mg trzy razy na dobę.

W dwóch kontrolowanych placebo badaniach zdarzenia niepożądane były zwykle miernie lub umiarkowanie nasilone. Do najczęstszych działań niepożądanych, występujących częściej (≥ 10%) po zastosowaniu syldenafilu w porównaniu do placebo, należały: bóle głowy, nagłe zaczerwienienia skóry twarzy, niestrawność, biegunka, bóle kończyn.

W badaniu oceniającym wpływ różnych stężeń dawek syldenafilu dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania syldenafilu w dawce 20 mg trzy razy na dobę (zalecana dawka) oraz syldenafilu w dawce 80 mg trzy razy na dobę (dawka 4 razy większa od zalecanej) były zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa syldenafilu uzyskanym w poprzednich badaniach z udziałem osób dorosłych z PAH.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Działania niepożądane, które wystąpiły u > 1% pacjentów leczonych syldenafilem i były częstsze (różnica > 1%) u pacjentów leczonych syldenafilem w badaniu głównym, lub połączonych wynikach dla syldenafilu obu badań kontrolowanych placebo u osób z tętniczym nadciśnieniem płucnym z zastosowaniem dawek 20 mg, 40 mg lub 80 mg trzy razy na dobę, są wymienione w poniższej tabeli według klasy i częstości występowania (bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do ≤1/100) lub nieznane (częstość nie może być określona

na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstość występowania działań niepożądanych została przedstawiona w kolejności malejącego znaczenia.

Doniesienia z badań porejestracyjnych zostały przedstawione czcionką pochyłą.

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane w badaniach syldenafilu z udziałem pacjentów z PAH, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oraz u dorosłych po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA (V.14.0)	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	**Działania niepożądane**
Często	zapalenie tkanki podskórnej, grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	zatrzymanie płynów
Zaburzenia psychiczne	
Często	bezsenność, lęk
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	bóle głowy
Często	migrena, drżenie, parestezje, uczucie palenia, niedoczulica
Zaburzenia oka	
Często	krwawienie do siatkówki, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, światłowstręt, chromatopsja, widzenie na niebiesko, podrażnienie oka, przekrwienie oka
Niezbyt często	zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie, nieprawidłowe odczucia ze strony oka
Częstość nieznana	*nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION)*, zamknięcie naczyń siatkówki*, ubytki pola widzenia**
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	zawroty głowy
Częstość nieznana	*nagła utrata słuchu*
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	nagłe zaczerwienienie twarzy
Częstość nieznana	*niedociśnienie*
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersi	
Często	krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie śluzówki nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, niestrawność
Często	zapalenie żołądka, choroba refluksowa, żylaki odbytu, wzdęcie brzucha, suchość w ustach

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	łysienie, rumień, nocne poty
Częstość nieznana	*wysypka*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	bóle kończyn
Często	bóle mięśniowe, bóle pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	krwiomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	krwawienie z prącia, hematospermia, ginekomastia
Częstość nieznana	*priapizm, wydłużenie czasu erekcji*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	gorączka

*Te działania niepożądane zostały zgłaszane u pacjentów przyjmujących syldenafil w celu leczenia zaburzeń wzwodu u mężczyzn (ang. *male erectile dysfunction*, MED).

Dzieci i młodzież

W kontrolowanym placebo badaniu syldenafilu, z udziałem pacjentów w wieku od 1. roku do 17 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym, łącznie 174 pacjentów otrzymywało trzy razy na dobę małą (10 mg u pacjentów o masie ciała > 20 kg; żaden pacjent o masie ciała ≤ 20 kg nie otrzymywał małej dawki produktu), średnią (10 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 8-20 kg; 20 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 20-45 kg; 40 mg u pacjentów o masie ciała > 45 kg) lub dużą dawkę (20 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 8-20 kg; 40 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 20-45 kg; 80 mg u pacjentów o masie ciała > 45 kg) syldenafilu, natomiast 60 uczestników badania otrzymywało placebo.

Profil działań niepożądanych zaobserwowany w omawianym badaniu z udziałem populacji dzieci i młodzieży był ogólnie zgodny z profilem odnotowanym w przypadku pacjentów dorosłych (patrz tabela powyżej). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (z częstością występowania >1%) związanymi ze stosowaniem syldenafilu (dla wszystkich dawek łącznie) z częstością występowania >1% w porównaniu z placebo, były: gorączka, zapalenie górnych dróg oddechowych (każde zdarzenie: 11,5%), wymioty (10,9%), zwiększona częstość erekcji (w tym spontaniczne wzwody u mężczyzn) (9,0%), nudności, zapalenie oskrzeli (każde zdarzenie: 4,6%), zapalenie gardła (4,0%), wodnisty katar (3,4%), oraz zapalenie płuc, nieżyt nosa (każde zdarzenie: 2,9%).

Spośród 234 uczestników krótkoterminowego, kontrolowanego za pomocą placebo, badania z udziałem populacji pediatrycznej, 220 osób zostało włączonych do długoterminowego badania przedłużonego. Pacjenci, którzy stosowali leczenie z zastosowaniem substancji czynnej, syldenafilu, kontynuowali ten sam schemat leczenia, natomiast pacjenci, którzy w badaniu krótkoterminowym otrzymywali placebo, zostali zrandomizowani do grupy stosującej syldenafil.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane występujące w całym okresie prowadzenia badań krótkoterminowego i długoterminowego były na ogół podobne do tych obserwowanych w okresie badania krótkoterminowego. Do działań niepożądanych zgłaszanych u >10% z 229 pacjentów leczonych syldenafilem (wszystkie dawki, w tym 9 pacjentów, którzy nie kontynuowali długoterminowego badania przedłużonego) należały: zakażenie górnych dróg oddechowych (31%), ból głowy (26%), wymioty (22%), zapalenie oskrzeli (20%), zapalenie krtani (18%), gorączka (17%), biegunka (15%) oraz grypa i krwawienie z nosa (12% każde). Większość tych działań niepożądanych uznano za łagodne lub o umiarkowanym nasileniu.

Spośród 229 uczestników badania otrzymujących syldenafil, u 94 (41%) osób zaobserwowano

wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. Wśród tych 94 uczestników, u których zaobserwowano wystąpienie ciężkich działań niepożądanych, 14/55 (25,5%) znajdowało się w grupie otrzymującej małe dawki, 35/74 (47,3%) średnie dawki, a 45/100 (45%) w grupie otrzymującej duże dawki. Do najczęściej obserwowanych ciężkich działań niepożądanych, występujących z częstością ≥1% w grupie pacjentów otrzymujących syldenafil (wszystkie dawki) zaliczono: zapalenie płuc (7,4%), niewydolność serca, nadciśnienie płucne (5,2% każde), zakażenie górnych dróg oddechowych (3,1%), niewydolność prawej komory serca, nieżyt żołądka i jelit (2,6% każde), omdlenia, zapalenie oskrzeli, odoskrzelowe zapalenie płuc, tętnicze nadciśnienie płucne (2,2% każde), ból w klatce piersiowej, próchnicę zębów (1,7% każde), oraz wstrząs kardiogenny, nieżyt żołądkowo-jelitowy, zakażenie dróg moczowych (1,3% każde).

Do ciężkich działań niepożądanych, które uznano za związane z leczeniem zaliczono: zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, drgawki, nadwrażliwość, świst krtaniowy, niedotlenienie, głuchotę nerwowo-czuciową, arytmię komorową.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach przeprowadzonych na zdrowych 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. Po zastosowaniu dawki 200 mg działania niepożądane (bóle głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy, dolegliwości dyspeptyczne, uczucie zatkanego nosa i zmiany widzenia) występowały częściej.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji,
kod ATC: G04BE03

Mechanizm działania
Syldenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), enzymu, który odpowiada za rozkład cGMP. Enzym ten,
występuje w ciałach jamistych prącia, a także w krążeniu płucnym. Syldenafil zwiększa zatem stężenie cGMP w komórkach mięśni gładkich ścian naczyń płucnych co powoduje ich rozkurcz. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym może to prowadzić do rozszerzenia naczyń płucnych, z niewielkim rozszerzeniem naczyń w krążeniu ogólnym.

Działanie farmakodynamiczne
Badania *in vitro* wykazały, że syldenafil działa selektywnie na PDE5. Wpływa na PDE5 silniej niż na inne znane fosfodiesterazy. Działa 10-krotnie bardziej selektywnie niż na PDE6, izoenzym biorący udział w przekazywaniu bodźców świetlnych przez siatkówkę oka. Syldenafil działa na PDE5 80-

krotnie bardziej selektywnie niż na PDE1 oraz ponad 700-krotnie bardziej selektywnie niż na PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. W szczególności syldenafil działa ponad 4000 razy bardziej selektywnie na PDE5 niż na PDE3, izoenzym fosfodiesterazy swoistej względem cAMP, wpływającej na kurczliwość mięśnia sercowego.

Syldenafil powoduje niewielkie i przemijające obniżenie ciśnienia krwi, w większości przypadków bez istotnego znaczenia klinicznego. Długotrwałe podawanie 80 mg produktu leczniczego trzy razy na dobę pacjentom z nadciśnieniem tętniczym spowodowało średnie obniżenie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego względem stanu wyjściowego odpowiednio o 9,4 mmHg i 9,1 mmHg. Podczas długotrwałego podawania 80 mg produktu leczniczego trzy razy na dobę pacjentom z tętniczym nadciśnieniem płucnym, obserwowany wpływ na zmiany systemowego ciśnienia tętniczego krwi był mniejszy (zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego o 2 mmHg). Po podawaniu zalecanej dawki 20 mg trzy razy na dobę nie obserwowano obniżenia wartości ciśnienia skurczowego ani rozkurczowego.

Jednorazowe dawki syldenafilu do 100 mg nie powodowały u zdrowych ochotników klinicznie istotnych zmian w zapisie EKG. Długotrwałe stosowanie 80 mg produktu leczniczego trzy razy na dobę u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym również nie powodowało istotnych zmian w zapisie EKG.

W badaniu dotyczącym wpływu na hemodynamikę pojedynczej doustnej dawki 100 mg syldenafilu podawanej 14 pacjentom z ciężką chorobą niedokrwienną serca (>70% zwężenie co najmniej jednej tętnicy wieńcowej), średnie spoczynkowe ciśnienie skurczowe i rozkurczowe obniżyło się o odpowiednio 7% i 6% względem punktu wyjściowego. Średnie skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej obniżyło się o 9%. Syldenafil nie wpływał na pojemność minutową serca, nie zaburzał również przepływu krwi przez zwężoną tętnicę.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (ang. pulmonary arterial hypertension - PAH)
Przeprowadzono, randomizowane, metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie kliniczne z udziałem 278 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, PAH, związanym z chorobą tkanki łącznej i PAH po chirurgicznej korekcji wrodzonych wad serca. Pacjenci zostali przydzieleni losowo do jednej z czterech grup badanych: placebo, syldenafilu 20 mg, 40 mg lub 80 mg podawanych trzy razy na dobę. 277 z 278 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę produktu. Badana populacja składała się z 68 (25%) mężczyzn i 209 (75%) kobiet w średnim wieku 49 lat (zakres: 18-81 lat) i wyjściowym wynikiem testu 6 - minutowego marszu pomiędzy 100 a 450 m (średnio 344 m). U 175 pacjentów (63%) rozpoznano pierwotne nadciśnienie płucne, u 84 (30%) postać wtórną PAH w przebiegu choroby tkanki łącznej, a u 18 (7%) PAH po chirurgicznej korekcji wrodzonych wad serca. W punkcie wyjściowym, większość pacjentów należała do klasy czynnościowej II (107/277, 39%) lub III (160/277, 58%), ze średnim wyjściowym wynikiem testu 6- minutowego marszu odpowiednio 378 metrów i 326 metrów; niektórzy należeli do klasy I (1/277, 0,4%) lub IV (9/277, 3%). W badaniu nie brali udziału pacjenci z frakcją wyrzutową <45% lub frakcją skracania lewej komory <0,2.

Syldenafil (lub placebo) dodano do terapii podstawowej, która składała się z leków przeciwzakrzepowych, digoksyny, inhibitorów kanału wapniowego, leków moczopędnych lub tlenu. Stosowanie prostacykliny, analogów prostacykliny i antagonistów receptora endoteliny, jak również suplementacji argininy nie było dozwolone. Wykluczono pacjentów, którzy nie zareagowali uprzednio na leczenie bozentanem.

Pierwotnym punktem końcowym badania skuteczności była zmiana względem punktu wyjściowego wyników 6-minutowego testu marszu (ang. *6-minute walk distance* – 6MWD) w 12. tygodniu badania. Statystycznie istotne wydłużenie 6MWD w porównaniu do placebo obserwowano we wszystkich trzech grupach, w których stosowano syldenafil. Skorygowane względem placebo wydłużenie 6MWD wynosiło odpowiednio 45 metrów (p <0,0001), 46 metrów (p <0,0001) i 50 metrów (p <0,0001) w grupach syldenafilu 20 mg, 40 mg i 80 mg. Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, w których stosowano różne dawki syldenafilu. U pacjentów z punktem wyjściowym 6MWD
< 325 metrów obserwowano zwiększoną skuteczność z zastosowaniem większych dawek (skorygowany względem placebo wzrost o 58 metrów, 65 metrów i 87 metrów odpowiednio dla dawek 20 mg, 40 mg oraz 80 mg trzy razy na dobę).

Analiza przeprowadzona według klasy czynnościowej WHO wykazała statystycznie istotne wydłużenie 6MWD w grupie przyjmującej dawkę 20 mg. W klasie II i klasie III zaobserwowano skorygowany względem placebo wzrost o odpowiednio 49 metrów (p = 0,0007) i 45 metrów (p = 0,0031).

Wydłużenie 6MWD było zauważalne po 4 tygodniach leczenia i wynik ten utrzymywał się w 8. i 12. tygodniu. Wyniki były jednolite w podgrupach podzielonych wg etiologii (pierwotne nadciśnienie płucne oraz wtórne, związane z chorobami tkanki łącznej), grup czynnościowych według klasyfikacji WHO, płci, rasy, lokalizacji, średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP) i oporu w łożysku naczyń płucnych (PVRI).

Pacjenci przyjmujący wszystkie dawki syldenafilu osiągnęli statystycznie istotne obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (ang. *mean pulmonary arterial pressure* - mPAP) oraz łożysku naczyń płucnych (ang. *pulmonary vascular resistance* – PVR) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo. Działanie skorygowanego placebo obniżenia ciśnienia w przypadku średniego ciśnienia w tętnicy płucnej wynosiło - 2,7 mmHg (p=0,04), -3,0 mmHg (p=0,01) oraz -5,1 mmHg (p<0,0001) po zastosowaniu syldenafilu odpowiednio w dawce 20 mg, 40 mg oraz 80 mg trzy razy na dobę. Działanie skorygowanego placebo obniżenia ciśnienia w przypadku łożyska naczyń płucnych wynosiło – 178 dyny.s/cm^5 (p=0,0051), -195 dyny.s/cm^5 (p=0,0017) oraz -320 dyny.s/cm^5 (p<0,0001) po zastosowaniu syldenafilu odpowiednio w dawce 20 mg, 40 mg oraz 80 mg trzy razy na dobę. Procent obniżenia PVR (11,2%, 12,9%, 23,3%) po 12 tygodniach stosowania syldenafilu w dawkach
20 mg, 40 mg oraz 80 mg trzy razy na dobę był proporcjonalnie większy od stopnia obniżenia oporu w krążeniu systemowym (ang. *systemic vascular resistance* - SVR) (7,2%, 5,9%, 14,4%). Wpływ syldenafilu na śmiertelność pacjentów nie jest znany.

W 12. tygodniu badania, u większości uczestników badania stosujących każdą z dawek syldenafilu (t.j. 28%, 36% oraz 42% pacjentów stosujących syldenafil odpowiednio w dawce 20 mg, 40 mg oraz 80 mg trzy razy na dobę) wykazano poprawę co najmniej o jedną grupę czynnościową według klasyfikacji WHO w porównaniu do placebo (7%). Iloraz szans wynosił odpowiednio 2,92 (p=0,0087), 4,32 (p=0,0004) oraz 5,75 (p<0,0001).

Dane na temat przeżywalności długookresowej w populacji nieleczonej
Pacjenci zakwalifikowani do badania zasadniczego mogli uczestniczyć w długotrwałym, otwartym badaniu dodatkowym. W ciągu 3 lat 87% pacjentów otrzymywało dawkę 80 mg trzy razy na dobę. Łącznie 207 pacjentów było leczonych syldenafilem w badaniu zasadniczym, a ich status długookresowego przeżycia oceniano przez co najmniej 3 lata. W tej populacji oszacowania

Kaplana-Meiera przeżycia rocznego, 2- i 3-letniego wynosiły odpowiednio 96%, 91% i 82%. Przeżywalność roczna, 2- i 3-letnia wśród pacjentów w klasie czynnościowej II wg WHO przy rozpoczęciu badania wynosiła odpowiednio 99%, 91% i 84%, a wśród pacjentów w klasie czynnościowej III wg WHO przy rozpoczęciu badania wartości te wynosiły odpowiednio 94%, 90% i 81%.

Skuteczność u dorosłych pacjentów z PAH (dotyczy stosowania w skojarzeniu z epoprostenolem)
Przeprowadzono randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie z udziałem 267 pacjentów z PAH, u których uzyskano stabilizację ciśnienia dzięki dożylnemu podawaniu epoprostenolu. Do pacjentów z PAH należały osoby z pierwotnym nadciśnieniem płucnym (212/267, 79%) i z PAH związanym z chorobą tkanki łącznej (55/267, 21%). Większość pacjentów zakwalifikowano do II klasy czynnościowej wg WHO (68/267, 26%) lub do III klasy wg tej skali (175/267, 66%), mniejszą liczbę – do klasy I (3/267, 1%) lub IV (16/267, 6%), a w przypadku kilku pacjentów (5/267, 2%) klasa była nieznana. Pacjentów przydzielano losowo do grupy przyjmującej placebo i do grupy leczonej syldenafilem (w ustalonych dawkach zwiększanych stopniowo, począwszy od 20 mg do 40 mg, a następnie do 80 mg, trzy razy na dobę, zgodnie z tolerancją na produkt) w skojarzeniu z dożylnie podawanym epoprostenolem.

Podstawowym punktem końcowym oceny skuteczności było porównanie wyjściowego dystansu sześciominutowego marszu z dystansem sześciominutowego marszu po 16 tygodniach. Stwierdzono istotne statystycznie korzyści ze stosowania syldenafilu w porównaniu do placebo pod względem tego parametru. Zaobserwowano średnie skorygowane placebo wydłużenie dystansu sześciominutowego marszu o 26 metrów na korzyść syldenafilu (95% CI: 10,8, 41,2) (p=0,0009). W przypadku pacjentów, których wyjściowy dystans marszu wynosił ≥325 metrów, w wyniku leczenia uzyskano jego wydłużenie o 38,4 metra na korzyść syldenafilu. U pacjentów z wyjściowym dystansem marszu <325 metrów w wyniku leczenia uzyskano jego wydłużenie o 2,3 metra na korzyść placebo. W przypadku pacjentów z pierwotnym PAH leczenie powodowało wydłużenie omawianego parametru o 31,1 metra w porównaniu do 7,7 metra u pacjentów z PAH związanym z chorobą tkanki łącznej. Ze względu na niewielką liczebność próby, różnica między wynikami w tych randomizowanych podgrupach mogła być przypadkowa.

U pacjentów leczonych syldenafilem uzyskano istotne statystycznie obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W wyniku leczenia zaobserwowano średnie obniżenie omawianej wartości, skorygowane o występujące po podaniu placebo, o -3,9 mmHg na korzyść syldenafilu (95% CI: -5,7, -2,1) (p=0,00003). Drugorzędowym punktem końcowym był czas do wystąpienia pogorszenia klinicznego, który zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego zdarzenia będącego objawem pogorszenia klinicznego (zgon, przeszczep płuca, włączenie leczenia bozentanem lub pogorszenie stanu klinicznego wymagające wprowadzenia zmiany w terapii epoprostenolem). Leczenie syldenafilem znacząco opóźniło czas do wystąpienia klinicznych objawów pogorszenia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) w porównaniu z placebo (p = 0,0074). Zdarzenia będące objawami pogorszenia klinicznego wystąpiły u 23 uczestników badania w grupie otrzymującej placebo (17,6%) w porównaniu z 8 uczestnikami w grupie stosującej syldenafil (6,0%).

Dane dotyczące długoterminowego przeżycia w badaniu podstawowym z zastosowaniem epoprostenolu
Pacjenci zakwalifikowani do badania leczenia skojarzonego z epoprostenolem mogli uczestniczyć w długotrwałym, otwartym badaniu dodatkowym. W ciągu 3 lat 68% pacjentów otrzymywało dawkę 80 mg trzy razy na dobę. W sumie 134 pacjentów było leczonych syldenafilem w badaniu zasadniczym, a ich status długookresowego przeżycia oceniano przez co najmniej 3 lata. W tej populacji oszacowania Kaplana-Meiera przeżycia rocznego, 2- i 3-letniego wynosiły odpowiednio 92%, 81% i 74%.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dorosłych pacjentów z PAH (dotyczy stosowania w skojarzeniu z bozentanem)
W radomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym za pomocą placebo badaniu objęto 103 pacjentów w stabilnym stanie klinicznym z PAH (klasa czynnościowa

WHO II oraz III), którym wcześniej podawano bozentan przez co najmniej trzy miesiące. Badaniem objęto zarówno pacjentów z pierwotnym PAH, jak i PAH związanym z chorobą tkanki łącznej. Pacjentów randomizowano do grup otrzymujących placebo lub syldenafil (20 mg trzy razy na dobę) w skojarzeniu z bozentanem (62,5–125 mg dwa razy na dobę). Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności była zmiana względem punktu wyjściowego wyników testu 6MWD w 12. tygodniu badania. Wykazano brak istotnej różnicy między syldenafilem (20 mg trzy razy na dobę) a placebo (odpowiednio 13,62 m (95% CI: -3,89 do 31,12) i 14,08 m (95% CI: -1,78 do 29,95) w odniesieniu do średniej zmiany wyniku testu 6MWD (wartości przebytego dystansu) względem punktu wyjściowego.

Zaobserwowano różnice w wynikach testu 6MWD między grupami pacjentów z pierwotnym PAH i PAH związanym z chorobą tkanki łącznej. W przypadku pacjentów z pierwotnym PAH (67 pacjentów) średnia zmiana wyniku testu 6MWD względem punktu wyjściowego wynosiła 26,39 m (95% CI: 10, 70 do 42,08) oraz 11,84 m (95% CI: -8,83 do 32,52) odpowiednio w grupie pacjentów przyjmujących syldenafil i placebo. Jednak w przypadku pacjentów z PAH związanym z chorobą tkanki łącznej (36 pacjentów) średnia zmiana wyniku testu 6MWD względem punktu wyjściowego wynosiła -18,32 m (95% CI: -65,66 do 29,02) oraz 17,50 m (95% CI: -9,41 do 44,41) odpowiednio w grupach przyjmujących syldenafil i placebo.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach leczenia (syldenafil w skojarzeniu z bozentanem w porównaniu do bozentanu w monoterapii), oraz zgodna ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania syldenafilu w monoterapii (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Wpływ na śmiertelność dorosłych pacjentów z PAH
Przeprowadzono badanie mające na celu analizę wpływu różnych poziomów dawek syldenafilu na śmiertelność dorosłych pacjentów z PAH po zaobserwowaniu zwiększonego ryzyka zgonu u dzieci przyjmujących trzy razy na dobę duże, w przeliczeniu na kilogram masy ciała, dawki syldenafilu, w porównaniu z tymi leczonymi mniejszymi dawkami, w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym z udziałem dzieci i młodzieży (patrz punkt poniżej: Dzieci i młodzież — *Tętnicze nadciśnienie płucne* - Dane uzyskane w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym).

Było to randomizowane badanie metodą podwójnie ślepej próby, w grupach równoległych, z udziałem 385 osób dorosłych z PAH. Pacjentów losowo przydzielono, w stosunku 1:1:1, do jednej z trzech grup otrzymujących określoną dawkę [5 mg trzy razy na dobę (dawka 4-krotnie mniejsza od zalecanej), 20 mg trzy razy na dobę (dawka zalecana) oraz 80 mg trzy razy na dobę (dawka 4-krotnie większa od zalecanej)]. Sumując, większość uczestników nie była wcześniej leczona z powodu PAH (83,4%). U większości uczestników etiologia PAH miała podłoże idiopatyczne (71,7%). Najczęstszą klasą czynnościową według klasyfikacji WHO była klasa III (57,7% uczestników). Wszystkie trzy grupy badania były dobrze zrównoważone pod względem wyjściowych danych demograficznych dotyczących leczenia i etiologii PAH w wywiadzie, a także klas czynnościowych według klasyfikacji WHO.

Odsetki zgonów wyniosły: 26,4% (n = 34) dla dawki 5 mg trzy razy na dobę, 19,5% (n = 25) dla dawki 20 mg trzy razy na dobę oraz 14,8% (n = 19) dla dawki 80 mg trzy razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Tętnicze nadciśnienie płucne
Łącznie 234 pacjentów w wieku od 1. roku do 17 lat leczono w warunkach randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowego, kontrolowanego za pomocą placebo, prowadzonego w grupach równoległych badania mającego na celu ustalenie optymalnej dawki. U uczestników badania (38% chłopców i 62% dziewcząt) odnotowano masę ciała ≥8 kg oraz pierwotne nadciśnienie płucne (PPH) [33%], bądź tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) wtórne do wrodzonej wady serca [przeciek lewo-prawy 37%, leczenie operacyjne 30%]. W tym badaniu 63 spośród 234 (27 %) pacjentów było w wieku < 7 lat (mała dawka syldenafilu = 2; średnia dawka = 17; duża dawka = 28; placebo = 16), a 171 spośród 234 (73%) pacjentów było w wieku 7 lat i starszych

(mała dawka syldenafilu = 40; średnia dawka = 38; duża dawka = 49; placebo = 44). U większości uczestników podczas badania wyjściowego stwierdzono klasę czynnościową I (75/234, 32%) lub II (120/234, 51%) wg klasyfikacji WHO; u mniejszego odsetka pacjentów odnotowano klasę czynnościową III (35/234, 15%) lub IV (1/234, 0,4%); natomiast w przypadku kilku pacjentów (3/234, 1,3%) klasa czynnościowa wg WHO była nieznana.

U pacjentów uprzednio nie stosowano specyficznej terapii przeciwko PAH, jak również podawanie prostacykliny, analogów prostacykliny i antagonistów receptora endotelinowego było niedozwolone w omawianym badaniu, podobnie jak stosowanie argininy, azotanów, alfa-blokerów i silnych inhibitorów cytochromu CYP450 3A4.

Głównym celem badania była ocena skuteczności 16-tygodniowego, długotrwałego leczenia podawanym doustnie syldenafilem u dzieci i młodzieży w zakresie poprawy wydolności wysiłkowej, mierzonej za pomocą sercowo-płucnej próby wysiłkowej (test CPET) u uczestników badania, którzy pod względem rozwojowym byli w stanie wykonać takie badanie (n = 115). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały monitorowanie hemodynamiczne, ocenę objawów, klasę czynnościową wg WHO, zmianę w schemacie leczenia podstawowego oraz pomiar jakości życia.

Uczestników przydzielono do jednej z trzech grup leczonych za pomocą syldenafilu, stosujących odpowiednio: małą (10 mg), średnią (10-40 mg) lub dużą dawkę (20-80 mg) syldenafilu, w schemacie trzy razy na dobę, bądź placebo. Rzeczywiste dawki podawane w danej grupie były zależne od masy ciała poszczególnych pacjentów (patrz punkt 4.8). Odsetek pacjentów otrzymujących produkty lecznicze wspomagające w momencie rozpoczęcia leczenia (leki przeciwzakrzepowe, digoksynę, blokery kanału wapniowego, leki moczopędne i/lub tlen) był podobny w połączonej grupie pacjentów stosujących syldenafil (47,7%) i w grupie otrzymującej placebo (41,7%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym była skorygowana względem placebo procentowa zmiana szczytowego pochłaniania tlenu (VO_2), odnotowana pomiędzy wartością wyjściową a tygodniem 16. za pomocą testu CPET w połączonej grupie pacjentów stosujących różne dawki produktu (Tabela 2). Łącznie 106 spośród 234 (45%) uczestników badania kwalifikowało się do przeprowadzenia testu CPET; grupa ta obejmowała dzieci w wieku ≥ 7 lat, które pod względem rozwojowym były w stanie wykonać ten test. Dzieci w wieku < 7 lat (wszystkie dawki syldenafilu = 47; placebo = 16) kwalifikowały się wyłącznie do oceny drugorzędowych punktów końcowych. Średnie wyjściowe wartości szczytowej objętości zużytego tlenu (VO_2) były porównywalne w grupach leczonych syldenafilem (od 17,37 do 18,03 ml/kg/min) i nieco wyższe w grupie stosującej placebo (20,02 ml/kg/min). Wyniki głównej analizy (połączona grupa pacjentów przyjmujących substancję czynną w porównaniu z grupą stosującą placebo) nie były znaczące statystycznie (p = 0,056) (patrz Tabela 2). Szacunkowa różnica pomiędzy średnią dawką syldenafilu i placebo wynosiła 11,33% (95% CI: od 1,72 do 20,94) (patrz Tabela 2).

Tabela 2: Skorygowana względem placebo % zmiana wyjściowej wartości szczytowego VO_2 wg podziału na grupy stosujące substancję czynną

Grupa leczona	**Szacunkowa różnica**	**95% przedział ufności (CI)**
Mała dawka (n=24)	3,81	-6,11; 13,73
Średnia dawka (n=26)	11,33	1,72; 20,94
Duża dawka (n=27)	7,98	-1,64; 17,60
Połączona grupa wszystkich dawek (n=77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19; 15,60

n=29 dla grupy stosującej placebo
Oszacowania na podstawie modelu ANCOVA skorygowane względem zmiennych towarzyszących: wyjściowej wartości szczytowego VO_2, etiologii i masy ciała.

W zakresie wskaźnika naczyniowego oporu płucnego (PVRI) i średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) odnotowano poprawę zależną od dawki. W grupach stosujących odpowiednio średnią i wysoką dawkę syldenafilu stwierdzono redukcję PVRI w porównaniu z placebo wynoszącą – odpowiednio – 18% (95% CI: od 2% do 32%) i 27% (95% CI: od 14% do 39%); natomiast w grupie stosującej niską dawkę badanego produktu nie wykazano znaczącej różnicy w porównaniu z placebo(różnica rzędu 2%). W grupach stosujących syldenafil w średniej i wysokiej dawce odnotowano zmiany wyjściowej wartości mPAP w porównaniu z placebo wynoszące odpowiednio -3,5 mmHg (95% CI: -8,9; 1,9) i -7,3 mmHg (95% CI: -12,4; -2,1); natomiast w grupie stosującej małą dawkę badanego produktu zaobserwowano niewielką różnicę w porównaniu z placebo (różnica wynosząca 1,6 mmHg). We wszystkich trzech grupach stosujących syldenafil odnotowano poprawę w zakresie wskaźnika sercowego (CI) w porównaniu z placebo, wynoszącą – odpowiednio – 10%, 4% i 15% dla grupy otrzymującej małą, średnią i dużą dawkę produktu.

Jedynie u uczestników badania stosujących dużą dawkę syldenafilu wykazano znaczącą poprawę w zakresie klasy czynnościowej w porównaniu z placebo. Iloraz szans dla grup leczonych syldenafilem w małej, średniej i dużej dawce, w porównaniu z placebo, wynosił odpowiednio 0,6 (95% CI: 0,18; 2,01), 2,25 (95% CI: 0,75; 6,69) oraz 4,52 (95% CI: 1,56; 13,10).

Dane uzyskane w długoterminowym przedłużeniu badania
Spośród 234 uczestników krótkoterminowego, kontrolowanego za pomocą placebo badania z udziałem dzieci i młodzieży, 220 osób zostało włączonych do długoterminowego badania przedłużonego. Pacjenci, którzy w badaniu krótkoterminowym otrzymywali placebo, zostali zrandomizowani do grup stosujących syldenafil; osoby o masie ciała wynoszącej ≤ 20 kg włączono do grup otrzymujących średnią lub dużą dawkę (1:1), natomiast osoby o masie ciała wynoszącej > 20 kg włączono do grup przyjmujących małą, średnią lub dużą dawkę produktu (1:1:1). Spośród 229 pacjentów przyjmujących syldenafil, liczba osób przydzielonych do stosowania produktu w małej, średniej i dużej dawce wynosiła odpowiednio 55, 74 i 100. Łączny czas leczenia w okresie badania krótkoterminowego i badania długoterminowego od momentu rozpoczęcia fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby wynosił u poszczególnych pacjentów od 3 do 3129 dni. W grupie przyjmującej syldenafil mediana czasu leczenia syldenafilem wynosiła 1696 dni (nie uwzględniając 5 pacjentów, którzy otrzymywali placebo w fazie prowadzonej metodą podwójnie zaślepionej próby i nie byli leczeni w długoterminowym badaniu przedłużonym).

Wskaźnik przeżycia po 3 latach, u pacjentów z masą ciała > 20 kg w badaniu wyjściowym oszacowano metodą Kaplana-Meiera na poziomie – odpowiednio – 94%, 93% i 85% w przypadku pacjentów w grupach stosujących małą, średnią i dużą dawkę badanego produktu; u pacjentów z masą ciała ≤ 20 kg w badaniu wyjściowym wskaźnik przeżycia wynosił odpowiednio 94% i 93% w przypadku pacjentów w grupach stosujących średnią i dużą dawkę badanego produktu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

W czasie prowadzenia badania łącznie odnotowano 42 przypadki zgonów, w trakcie leczenia lub w okresie obserwacji mającej na celu ocenę czasu przeżycia. 37 zgonów nastąpiło przed podjęciem decyzji przez Komisję ds. Monitorowania Danych o zmniejszeniu dawki z uwagi na obserwowane niewspółmierne zwiększenie śmiertelności w przypadku stosowania większych dawek syldenafilu. Spośród tych 37 zmarłych pacjentów, liczba (%) zgonów w grupach przyjmujących małą, średnią i dużą dawkę syldenafilu wynosiła odpowiednio 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%) oraz 22/100 (22%). Pozostałe 5 zgonów zgłoszono w późniejszym okresie. Przyczyny zgonu były związane z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH). U dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH) nie należy stosować dawek większych niż zalecane (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wartość szczytowego VO_2 oceniono po okresie 1 roku od rozpoczęcia badania kontrolowanego za pomocą placebo. Spośród pacjentów leczonych syldenafilem, którzy pod względem rozwojowym byli w stanie wykonać badanie CPET, u 59/114 pacjentów (52%) nie stwierdzono żadnego pogorszenia wyjściowej wartości szczytowego VO_2 od rozpoczęcia leczenia syldenafilem. Podobnie u 191 spośród 229 uczestników badania (83%), którzy otrzymywali syldenafil stwierdzono, że klasa czynnościowa wg WHO pozostała niezmieniona lub poprawiła się podczas oceny po 1 roku.

*Przetrwałe nadciśnienie płucne u noworodków*Przeprowadzono randomizowane, kontrolowane placebo badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby w dwóch grupach równoległych z udziałem 59 noworodków, u których rozpoznano przetrwałe nadciśnienie płucne noworodka (ang. *persistent pulmonary hypertension of the newborn* - PPHN) lub niedotlenieniową niewydolność oddechową (ang. *hypoxic respiratory failure* - HRF) lub stwierdzono ryzyko rozwoju PPHN przy wskaźniku oksygenacji (ang. *oxygenation index* - OI) > 15 i < 60. Pierwszorzędowym celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania podawanego dożylnie syldenafilu dodanego do podawanego wziewnie tlenku azotu (ang. *inhaled nitric oxide* - iNO) w porównaniu ze stosowaniem samego iNO.

Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek przypadków niepowodzenia leczenia zdefiniowanego jako potrzeba zastosowania dodatkowej terapii w leczeniu PPHN, potrzeba zastosowania pozaustrojowego utlenowania krwi (ang. *extracorporeal membrane oxygenation* - ECMO) lub zgon w trakcie badania klinicznego, oraz czas stosowania iNO po włączeniu podawanego dożylnie leku badanego u pacjentów, u których nie stwierdzono niepowodzenia leczenia. Różnica w odsetkach przypadków niepowodzenia leczenia między obiema grupami nie była statystycznie istotna (27,6% i 20,0% odpowiednio w grupie, w której stosowano iNO w skojarzeniu z podawanym dożylnie syldenafilem, i w grupie, w której stosowano iNO i placebo). W przypadku pacjentów, u których nie stwierdzono niepowodzenia leczenia, średni czas stosowania iNO po włączeniu podawanego dożylnie leku badanego był w obu grupach taki sam i wyniósł w przybliżeniu 4,1 dnia.

Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia oraz ciężkie działania niepożądane odnotowano odpowiednio u 22 (75,9%) i 7 (24,1%) pacjentów w grupie, w której stosowano iNO w skojarzeniu z podawanym dożylnie syldenafilem, oraz odpowiednio u 19 (63,3%) i 2 (6,7%) pacjentów w grupie, w której stosowano iNO i placebo. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia należały: niedociśnienie (8 [27,6%] pacjentów), hipokaliemia (7 [24,1%] pacjentów), niedokrwistość i zespół z odstawienia (4 [13,8%] pacjentów w każdym przypadku) i bradykardia (3 [10,3%] pacjentów) w grupie, w której stosowano iNO i podawany dożylnie syldenafil, oraz: odma opłucnowa (4 [13,3%] pacjentów), niedokrwistość, obrzęk, hiperbilirubinemia, wzrost poziomu białka C-reaktywnego i niedociśnienie (3 [10,0%] pacjentów w każdym przypadku) w grupie stosowania iNO i placebo (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Syldenafil jest wchłaniany szybko. Po podaniu doustnym na czczo, maksymalne stężenia w surowicy występują po 30-120 min (średnio 60 min). Średnia całkowita biodostępność po zastosowaniu doustnym wynosi 41% (zakres 25-63%). W zakresie dawek 20-40 mg po podaniu doustnym trzy razy na dobę, wartości AUC i C_{max} syldenafilu zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Po zastosowaniu dawki 80 mg doustnie trzy razy na dobę poziomy leku w osoczu zwiększają się szybciej w porównaniu do modelu zmian proporcjonalnych do dawki. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym biodostępność po podaniu doustnym 80 mg syldenafilu trzy razy na dobę była średnio o 43% (90% CI: 27%-60%) większa w porównaniu do mniejszych dawek.

Stosowanie syldenafilu podczas posiłku zmniejsza szybkość jego absorpcji; średnie opóźnienie T_{max} syldenafilu wynosi 60 minut, a średnie zmniejszenie C_{max} - 29%, jednak zakres wchłaniania nie zmieniał się istotnie (AUC zmniejszyło się o 11%).

Dystrybucja
Średnia objętość dystrybucji syldenafilu w stanie stacjonarnym (Vss) wynosi 105 l, co wskazuje na przenikanie produktu leczniczego do tkanek. Po zastosowaniu doustnym dawki 20 mg trzy razy na dobę, średnie maksymalne stężenie syldenafilu w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiło około 113 ng/ml. Syldenafil i jego główny krążący N-demetylo metabolit wiążą się z białkami osocza w około 96%. Stopień wiązania z białkami nie zależy od całkowitych stężeń produktu leczniczego.

Metabolizm
Syldenafil jest metabolizowany przede wszystkim przez układ enzymów mikrosomalnych wątroby cytochromu P450, w tym przez jego izoenzym CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C9. Główny metabolit syldenafilu powstaje w wyniku jego N-demetylacji. Wykazuje on podobną do syldenafilu selektywność w stosunku do fosfodiesteraz. Działanie metabolitu na PDE5 określono *in vitro* na 50% siły działania leku macierzystego. N-demetylo metabolit syldenafilu podlega dalszym przemianom; jego okres półtrwania wynosi około 4 godziny. U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym stężenia N-demetylo metabolitu w osoczu wynoszą około 72% stężeń syldenafilu podawanego w dawce 20 mg trzy razy na dobę (co odpowiada 36% działania farmakologicznego syldenafilu). Wpływ tych danych na skuteczność produktu nie jest znany.

Eliminacja
Całkowity klirens syldenafilu 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

Osoby w podeszłym wieku
U zdrowych ochotników (w wieku ≥65 lat) stwierdzono zmniejszony klirens syldenafilu, co powodowało, że stężenie produktu i jego aktywnego N-demetylo metabolitu w osoczu było w przybliżeniu o 90% większe od obserwowanego u ochotników w młodszym wieku (18 - 45 lat). Z uwagi na zmieniający się z wiekiem stopień wiązania z białkami, stężenie wolnego syldenafilu 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 syldenafilu po zastosowaniu jednorazowej dawki doustnej 50 mg nie zmieniła się. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) klirens syldenafilu zmniejszał się, co powodowało wzrost AUC i C_{max} syldenafilu odpowiednio o 100% i 88% w porównaniu do osób w tym samym wieku i bez niewydolności nerek. Znamiennie zwiększały się ponadto wartości AUC (o 200%) i C_{max} (o 79%) *N*-demetylo metabolitu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek w porównaniu do pacjentów z wydolnymi nerkami.

Niewydolność wątroby
U ochotników z łagodną i umiarkowaną marskością wątroby (wg Child-Pugh klasa A i B), klirens syldenafilu ulegał zmniejszeniu, co powodowało wzrost AUC (o 85%) i C_{max} (o 47%) w porównaniu do tych wartości u osób w tym samym wieku bez zaburzeń czynności wątroby. Dodatkowo, wartości AUC i C_{max} dla d-metylo metabolitu były istotnie zwiększone o odpowiednio 154% i 87% u pacjentów z marskością wątroby w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie badano farmakokinetyki syldenafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Farmakokinetyka w różnych grupach pacjentów
U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym średnie stężenia w stanie stacjonarnym były o 20-50% wyższe w porównaniu do stężeń uzyskiwanych u zdrowych ochotników w zakresie dawek 20–80 mg trzy razy na dobę. Obserwowano także dwukrotnie wyższe stężenia minimalne w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Obydwa wyniki wskazują na niższy klirens i (lub) większą biodostępność po podaniu doustnym syldenafilu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu z grupą zdrowych ochotników.

Dzieci i młodzież
Z analizy profilu farmakokinetycznego syldenafilu u pacjentów uczestniczących w pediatrycznych badaniach klinicznych wynika, że masa ciała jest dobrym czynnikiem predykcyjnym ekspozycji na lek u dzieci. Wartości okresu półtrwania syldenafilu w osoczu oszacowano na poziomie od 4,2 do

4,4 godziny w przypadku pacjentów o masie ciała wynoszącej od 10 do 70 kg i nie odnotowano żadnych znaczących klinicznie różnic. Wartość parametru C_{max} po podaniu doustnym pojedynczej dawki syldenafilu wynoszącej 20 mg oszacowano na poziomie 49, 104 i 165 ng/ml w przypadku pacjentów o masie ciała wynoszącej odpowiednio 70, 20 i 10 kg. Oszacowano natomiast, że wartość parametru C_{max} po podaniu doustnym pojedynczej 10 mg dawki syldenafilu wynosiła 24, 53 i 85 ng/ml w przypadku pacjentów o masie ciała wynoszącej odpowiednio 70, 20 i 10 kg. Obliczono, że wartość parametru T_{max} wynosi w przybliżeniu 1 godzinę i jest niemal niezależna od masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U noworodków szczurzych, którym podawano wewnątrzmacicznie i po urodzeniu 60 mg/kg syldenafilu obserwowano zmniejszenie liczby młodych w miocie, obniżenie urodzeniowej masy ciała w pierwszym dniu oraz zmniejszenie przeżywalności po czterech dniach ekspozycji około pięćdziesiąt razy większych od oczekiwanych u ludzi po zastosowaniu dawki 20 mg trzy razy na dobę.
W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Nie obserwowano działań niepożądanych, podobnych do występujących w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Celuloza mikrokrystaliczna
Wodorofosforan wapnia
Sól sodowa kroskarmelozy
Hypromeloza 2910 (E464)
Magnezu stearynian

Otoczka:
Hypromeloza 2910 (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Laktoza jednowodna
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCV/aluminium w opakowaniach zawierających 90 tabletek i 300 tabletek
Perforowane blistry jednodawkowe PCV/aluminium w opakowaniach zawierających po 15x1, 90x1 i 300x1 tabletka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1137/001
EU/1/16/1137/002
EU/1/16/1137/003
EU/1/16/1137/004
EU/1/16/1137/005

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 listopada 2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 sierpnia 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona
Hiszpania

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polska

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holandia

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens
32009, Lamia
Grecja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawić:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego

lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Granpidam 20 mg tabletki powlekane
syldenafil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 20 mg syldenafilu (w postaci cytrynianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.
W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletka

90 tabletek
300 tabletek
300 tablet
300 tablet
300 tablet

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1137/001
EU/1/16/1137/002
EU/1/16/1137/003
EU/1/16/1137/004
EU/1/16/1137/005

13. NUMER SERII

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Granpidam 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Granpidam 20 mg, tabletki
syldenafil

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Granpidam 20 mg tabletki powlekane
syldenafil

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

1. Co to jest lek Granpidam i w jakim celu się go stosuje

Granpidam zawiera substancję czynną, syldenafil, który należy do grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5).

Granpidam obniża ciśnienie tętnicze w płucach rozkurczając naczynia płuc.

Lek Granpidam jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi w naczyniach tętniczych płuc (tętniczego nadciśnienia płucnego) u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Granpidam

Kiedy nie stosować leku Granpidam

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na syldenafil lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- Jeśli pacjent przyjmuje azotany lub leki uwalniające tlenek azotu, takie jak azotan amylu. Leki te są stosowane w leczeniu bólu w klatce piersiowej („dławicy piersiowej"). Lek Granpidam może nasilić działania tych leków i dlatego pacjent powinien poinformować lekarza o ich przyjmowaniu. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Jeśli pacjent przyjmuje riocyguat. Jest to lek stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego (tj. wysokiego ciśnienia krwi w płucach) i przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (tj. wysokiego ciśnienia w płucach spowodowanego przez zakrzepy krwi). Wykazano, że inhibitory PDE5, takie jak syldenafil, nasilają działanie obniżające ciśnienie krwi przez ten lek. Jeśli pacjent przyjmuje riocyguat lub nie jest pewien, należy poinformować o tym lekarza.

- Jeśli u pacjenta wystąpił ostatnio udar mózgu, zawał lub występuje ciężkie schorzenie wątroby lub bardzo niskie ciśnienie tętnicze krwi (< 90/50 mmHg).

- Jeśli pacjent przyjmuje leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych, takie jak ketokonazol, itrakonazol lub rytonawir (stosowany w leczeniu HIV).
- Jeśli u pacjenta stwierdzono kiedykolwiek utratę wzroku z powodu zaburzonego przepływu krwi do nerwu w oku nazywanego nietętniczą przednią niedokrwienną neuropatią nerwu wzrokowego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Granpidam należy omówić to z lekarzem. Należy poinformować o:
- Chorobie związanej raczej z zablokowaniem lub zwężeniem żyły w płucach, aniżeli z zablokowaniem lub zwężeniem tętnicy.
- Ciężkiej chorobie serca.
- Zaburzeniach przepływu krwi przez komory serca.
- Wzroście ciśnienia w naczyniach krwionośnych płuc.
- Zmniejszeniu ciśnienia krwi podczas spoczynku.
- Utracie dużej ilości płynów (odwodnienie), które może wystąpić w przypadku nadmiernego pocenia się lub spożywania niewystarczającej ilości płynów. Może to również wystąpić w przypadku pojawienia się gorączki, wymiotów lub biegunki.
- Rzadkiej, dziedzicznej chorobie oczu (*retinitis pigmentosa*).
- Nieprawidłowości dotyczącej krwinek czerwonych (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa), chorobie nowotworowej krwi (białaczce), chorobie nowotworowej szpiku kostnego (szpiczak mnogi) lub jakiejkolwiek chorobie prącia lub jego anatomicznym zniekształceniu.
- Chorobie wrzodowej żołądka, zaburzeniach krzepnięcia (takich jak hemofilia) lub częstym krwawieniu z nosa.
- Przyjmowaniu leków stosowanych w zaburzeniach erekcji.

Podczas stosowania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, w tym syldenafilu, w leczeniu zaburzeń wzwodu, zgłaszano następujące działania niepożądane, o częstości nieznanej, dotyczące zaburzeń widzenia: częściowe, niespodziewane, przemijające lub trwałe osłabienie, lub utratę widzenia w jednym lub obu oczach.

W przypadku wystąpienia niespodziewanego osłabienia lub utraty wzroku, **należy przerwać stosowanie leku Granpidam i niezwłocznie zgłosić się do lekarza** (patrz również punkt 4).

U mężczyzn stosujących syldenafil zaobserwowano wystąpienie przedłużonych, oraz czasami bolesnych erekcji. W przypadku erekcji utrzymującej się dłużej niż 4 godziny, **należy przerwać stosowanie leku Granpidam i niezwłocznie zgłosić się do lekarza** (patrz również punkt 4).

Stosowanie leku u pacjentów z chorobami nerek lub wątroby
Należy poinformować lekarza o występowaniu chorób nerek lub wątroby, gdyż może być konieczne dostosowanie dawki leku.

Dzieci
Leku Granpidam nie należy stosować u dzieci poniżej 1. roku życia.

Lek Granpidam a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- Lekach zawierających azotany lub leki uwalniające tlenek azotu, takie jak azotyn amylu (tzw. *poppers*). Leki te są stosowane w leczeniu dławicy piersiowej lub „bólu w klatce piersiowej" (patrz punkt 2 „Informacje ważne przed zastosowaniem leku Granpidam").
- Riocyguat.
- Jednocześnie stosowanych innych sposobach leczenia nadciśnienia płucnego (np. bozentan, iloprost).
- Lekach zawierających ziele dziurawca (lek ziołowy), ryfampicynę (lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych), karbamazepinę, fenytoinę lub fenobarbital (stosowane m.in. w leczeniu padaczki).

- Lekach hamujących krzepnięcie krwi (np. warfaryna) pomimo, iż nie powodowały wystąpienia działań niepożądanych.
- Lekach zawierających erytromycynę, klarytromycynę, telitromycynę (antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych), sakwinawir (stosowany w leczeniu HIV) lub nefazodon (stosowany w leczeniu depresji), gdyż może być konieczne dostosowanie dawki.
- Lekach α-adrenolitycznych (np. doksazosyny), stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego krwi lub rozrostu gruczołu krokowego, ponieważ równoczesne stosowanie tych leków może wywołać objawy powodujące zmniejszenie ciśnienia krwi (np. zawroty głowy, uczucie pustki w głowie).
- Lekach zawierających sakubitryl z walsartanem, stosowanych w leczeniu niewydolności serca.

Stosowanie leku Granpidam z jedzeniem i piciem
W trakcie stosowania leku Granpidam nie należy spożywać soku grejpfrutowego.

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Lek Granpidam może być stosowany w czasie ciąży tylko wtedy, kiedy jest to bezwzględnie konieczne. Nie zaleca się stosowania leku Granpidam u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że stosują one odpowiednie metody antykoncepcji.
Lek Granpidam przenika do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach i nie przewiduje się, aby negatywnie wpływał na organizm dzieci karmionych piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Granpidam może powodować wystąpienie zawrotów głowy i zaburzeń widzenia. Należy sprawdzić reakcję organizmu na lek przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

Granpidam zawiera laktozę
Pacjent, który został wcześniej poinformowany o występowaniu nietolerancji niektórych cukrów powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Granpidam.

Granpidam zawiera sód
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. Jak stosować lek Granpidam

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 20 mg trzy razy na dobę (przyjmowana co 6-8 godzin), przyjmowana wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Stosowanie u dzieci i młodzieży
Dla dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat, zalecana dawka wynosi 10 mg trzy razy na dobę w przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała ≤ 20 kg lub 20 mg trzy razy na dobę dla dzieci i młodzieży o masie ciała > 20 kg, przyjmowane wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego. Nie należy stosować większych dawek u dzieci. Ten lek powinien być stosowany tylko w przypadku podawania dawki 20 mg trzy razy na dobę. Dla pacjentów o masie ciała ≤ 20 kg i pozostałych młodszych pacjentów, którzy nie mogą połknąć tabletek, dostępne są inne odpowiednie postacie farmaceutyczne leku.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Granpidam
Nie należy przyjmować większej od zaleconej ilości leku.
W przypadku zażycia większej od zalecanej dawki leku, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Przyjęcie większej dawki leku Granpidam niż zalecana może zwiększyć ryzyko wystąpienia

opisanych działań niepożądanych.

Pominięcie przyjęcia leku Granpidam
W przypadku pominięcia dawki leku Granpidam należy ją jak najszybciej przyjąć i kontynuować stosowanie leku zgodnie z ustalonym schematem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Granpidam
Nagłe odstawienie leku Granpidam może doprowadzić do pogorszenia stanu klinicznego. Nie należy przerywać stosowania leku bez polecenia lekarza. Lekarz może zadecydować o zmniejszeniu dawki leku przez kilka dni przed przerwaniem leczenia.

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

4. Możliwe działania niepożądane

Jak wszystkie leki, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy przerwać stosowanie leku Granpidam i niezwłocznie zgłosić się do lekarza (patrz również punkt 2):
- w przypadku wystąpienia niespodziewanego osłabienia lub utraty wzroku (częstość nieznana),
- w przypadku erekcji utrzymującej się nieprzerwanie dłużej niż 4 godziny. U mężczyzn stosujących syldenafil obserwowano długotrwałe i czasami bolesne wzwody prącia (częstość nieznana).

Dorośli
Bardzo często (częściej niż u 1 pacjenta na 10) zgłaszano następujące działania niepożądane: ból głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, niestrawność, biegunkę i ból rąk lub nóg.

Często zgłaszane (obserwowane u 1 pacjenta na10) działania niepożądane obejmują: zakażenia podskórne, objawy grypopodobne, zapalenie zatok, zmniejszoną ilość czerwonych krwinek (niedokrwistość), zatrzymanie płynów, trudności w zasypianiu, lęk, migrenę, drżenie, uczucie mrowienia, uczucie rozpalenia, osłabione czucie skórne, krwawienie w tylnej części oka, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, nadwrażliwość na światło, zaburzenia widzenia kolorów, podrażnienie oka, przekrwienie oczu (zaczerwienione oczy), zawroty głowy, zapalenie oskrzeli, krwawienia z nosa, katar, kaszel, zatkany nos, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie żołądka i jelit, zgagę, hemoroidy, wzdęcia, suchość w ustach, łysienie, zaczerwienienie skóry, nocne poty, bóle mięśni, ból pleców i wzrost temperatury ciała.

Działania niepożądane zgłaszane niezbyt często (obserwowane u 1 na 100 pacjentów) to: zmniejszona ostrość widzenia, podwójne widzenie, nieprawidłowe odczucia ze strony oka, krwawienie z prącia, krew w nasieniu i (lub) moczu oraz powiększenie piersi u mężczyzn.

Zgłaszano również wysypkę skórną i nagłe pogorszenie lub utratę słuchu oraz zmniejszenie ciśnienia krwi, które występowały z nieznaną częstością (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dzieci i młodzież
Następujące ciężkie działania niepożądane były zgłaszane często (obserwowane u 1 na 10 pacjentów): zapalenie płuc, niewydolność serca, niewydolność prawej komory serca, wstrząs kardiogenny, zwiększenie ciśnienia tętniczego w płucach, ból w klatce piersiowej, omdlenia, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, infekcja wirusowa żołądka i jelit, zakażenie dróg moczowych oraz próchnica zębów.

Do ciężkich działań niepożądanych, które uznano za związane z leczeniem, i które były zgłaszane niezbyt często (obserwowane u 1 na 100 pacjentów) zaliczono: reakcje alergiczne (takie jak wysypka skóry, obrzęk twarzy, ust oraz języka, sapanie, trudności w oddychaniu lub przełykaniu), drgawki, nieregularny rytm serca, zaburzenia słuchu, skrócony oddech, zapalenie przewodu pokarmowego, świszczący oddech wskutek zakłóconego przepływu powietrza.
Do bardzo częstych działań niepożądanych (obserwowanych częściej niż u 1 na 10 pacjentów) zaliczono: ból głowy, wymioty, infekcje gardła, gorączkę, biegunkę, grypę i krwawienie z nosa.

Do częstych działań niepożądanych (obserwowanych u 1 na 10 pacjentów) zaliczono: nudności, wzrost częstości wzwodów, zapalenie płuc oraz katar.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Granpidam

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po terminie ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Granpidam
- Substancją czynną leku jest syldenafil. Każda tabletka zawiera 20 mg syldenafilu (w postaci cytrynianu).
- Pozostałe składniki to:
  Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, wodorofosforan wapnia, sól sodowa kroskarmelozy (patrz punkt 2 „Granpidam zawiera sód"), hypromeloza 2910 (E464), magnezu stearynian.

  Otoczka: hypromeloza 2910 (E464), tytanu dwutlenek (E 171), laktoza jednowodna, triacetyna.

Jak wygląda lek Granpidam i co zawiera opakowanie

Białe lub prawie białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane o średnicy około 6,6 mm z wytłoczonym oznaczeniem „20" na jednej stronie oraz gładkie na drugiej stronie.

Lek Granpidam 20 mg tabletki powlekane dostępny jest w blistrach PCV/aluminium w opakowaniach zawierających 90 tabletek i 300 tabletek.

Lek Granpidam 20 mg tabletki powlekane dostępny jest również w perforowanych blistrach jednodawkowych PVC/ aluminium w opakowaniach zawierających po 15x1, 90x1 i 300x1 tabletka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

Wytwórca:
Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona
Hiszpania

lub

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polska

lub

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holandia

lub

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens
32009, Lamia
Grecja

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.