

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sildenafil Ranbaxy, 100 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg syldenafile, w postaci syldenafile cytrynianu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 3,548 mg czerwieni koszenilowej (E124), lak.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

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

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Sildenafil Ranbaxy jest wskazany do stosowania u dorosłych mężczyzn z zaburzeniami erekcji, czyli niezdolnością uzyskania lub utrzymania erekcji prącia wystarczającej do odbycia stosunku płciowego.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

*Dorośli:*

Zalecana dawka to 50 mg syldenafile. Należy ją przyjąć w zależności od potrzeb, na około godzinę przed planowaną aktywnością seksualną. W obrocie dostępne są inne produkty lecznicze zawierające syldenafile o mocy 50 mg.

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

*Szczególne grupy pacjentów*

*Pacjenci w podeszłym wieku:*

U pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) nie jest konieczna modyfikacja dawki.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:*

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

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

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:*

U pacjentów z niewydolnością wątroby (np. z marskością wątroby), ze względu na zmniejszony klirens syldenafilem należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji, dawka może być stopniowo zwiększona do 50 mg a następnie do 100 mg w razie konieczności.

*Dzieci i młodzież:*

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

*Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze:*

U pacjentów stosujących jednocześnie inhibitory izoenzymu CYP3A4, należy rozważyć podanie dawki początkowej 25 mg (patrz punkt 4.5). Wyjątkiem jest rytonawir, którego nie należy stosować jednocześnie z syldenafilem (patrz punkt 4.4).

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

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

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

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

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

Nie określono bezpieczeństwa stosowania syldenafilem w następujących podgrupach pacjentów i dlatego jego stosowanie jest u nich przeciwwskazane: ciężka niewydolność wątroby, hipotonia (ciśnienie krwi  $< 90/50$  mmHg), po niedawno przeżytym udarze lub zawale mięśnia sercowego oraz

ze stwierdzonymi dziedzicznymi zmianami degeneracyjnymi siatkówki, takimi jak *retinitis pigmentosa* (niewielka część tych pacjentów ma genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości fosfodiesterazy siatkówki).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

##### Czynniki ryzyka układu sercowo-naczyniowego

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

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

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

##### Priapizm

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

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.

##### Jednoczesne stosowanie innych inhibitorów PDE5 lub innych metod leczenia zaburzeń erekcji

Dotychczas nie zbadano bezpieczeństwa oraz skuteczności jednoczesnego stosowania syldenafilu z innymi inhibitorami PDE5, lekami stosowanymi w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) zawierającymi syldenafil czy innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. Nie zaleca się stosowania takich skojarzeń leków.

##### Zaburzenia widzenia

Zgłaszano spontaniczne przypadki zaburzeń widzenia związane z przyjmowaniem syldenafilu i innych inhibitorów PDE5 (patrz punkt 4.8). Przypadki nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION), rzadko występującej choroby, zgłaszano spontanicznie oraz w badaniach

obserwacyjnych w związku z przyjmowaniem syldenafile i innych inhibitorów PDE5 (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek nagłych zaburzeń widzenia zaprzestali przyjmować produkt leczniczy Sildenafil Ranbaxy i niezwłocznie skonsultowali się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

#### Jednoczesne stosowanie z rytonawirem

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

#### Jednoczesne stosowanie z lekami alfa-adrenolitycznymi

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

#### Zaburzenia krzepnięcia

Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich płytkach krwi wykazały, że sildenafil nasila przeciwagregacyjne działanie nitroprusydku sodu. Brak informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafile u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub czynną chorobą wrzodową żołądka. Dlatego u tych pacjentów sildenafil należy stosować jedynie po dokładnym rozważeniu możliwych korzyści i zagrożeń.

#### Kobiety

Produkt leczniczy Sildenafil Ranbaxy nie jest wskazany u kobiet.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### *Wpływ innych produktów leczniczych na działanie syldenafile*

##### Badania *in vitro*:

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

##### Badania *in vivo*:

Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych uzyskanych z badań klinicznych wykazała zmniejszenie klirensu syldenafile podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, erytromycyna, cymetydyna).

Pomimo, iż u tych pacjentów nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych, w czasie jednoczesnego stosowania syldenafile z inhibitorami CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej wynoszącej 25 mg.

Jednoczesne zastosowanie rytonawiru, inhibitora proteazy HIV, będącego bardzo silnym inhibitorem P450, w stanie równowagi (500 mg dwa razy na dobę) z syldenafilem (w pojedynczej dawce 100 mg), powodowało zwiększenie  $C_{max}$  syldenafile o 300% (4-krotny wzrost) i wzrost AUC syldenafile w osoczu o 1000% (11-krotny wzrost). Po upływie 24 godzin stężenie syldenafile w osoczu wynosiło około 200 ng/ml w porównaniu ze stężeniem około 5 ng/ml po podaniu samego syldenafile. Wyniki te są zgodne ze znaczącym wpływem rytonawiru na szeroki zakres substratów układu enzymatycznego cytochromu P450. Sildenafil nie wpływał na parametry farmakokinetyczne rytonawiru. Na podstawie powyższych danych farmakokinetycznych nie zaleca się jednoczesnego stosowania syldenafile

i rytonawiru (patrz punkt 4.4) a maksymalna dawka syldenafile nie powinna w żadnym razie przekroczyć 25 mg w ciągu 48 godzin.

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

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

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

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

Pomimo, że nie przeprowadzono badań dotyczących swoistych interakcji syldenafile ze wszystkimi produktami leczniczymi, analiza populacyjna danych farmakokinetycznych nie wykazała wpływu na farmakokinetykę syldenafile produktów leczniczych z grupy inhibitorów CYP2C9 (takich jak tolbutamid, warfaryna, fenytoina), inhibitorów CYP2D6 (takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych, diuretyków pętlowych i oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów kanału wapniowego, leków beta-adrenolitycznych czy indukujących metabolizm układu CYP450 (takich jak ryfampicyna, barbiturany). W badaniu z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej, równoczesne podawanie antagonisty endoteliny – bozentanu (induktor CYP3A4 [umiarkowany], CYP2C9 oraz prawdopodobnie CYP2C19) w stanie stacjonarnym (125 mg dwa razy na dobę) z syldenafilem w stanie stacjonarnym (80 mg trzy razy na dobę), powodowało zmniejszenie wartości AUC syldenafile o 62,6% i  $C_{\max}$  syldenafile o 55,4%. Dlatego też równoczesne podawanie silnych induktorów CYP3A4, takich jak ryfampicyna, może spowodować znaczne zmniejszenie stężenia syldenafile w osoczu.

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

#### *Wpływ syldenafile na inne produkty lecznicze*

##### *Badania in vitro:*

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

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

##### *Badania in vivo:*

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

Jednoczesne podawanie syldenafile pacjentom przyjmującym leki alfa-adrenolityczne może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych pacjentów. Najczęściej występuje to w ciągu 4 godzin od podania syldenafile (patrz punkt 4.2 i 4.4). W trzech specjalnych badaniach dotyczących interakcji leków, alfa-adrenolityk - doksazosyna (4 mg i 8 mg) i syldenafil (25 mg, 50 mg i 100 mg) były jednocześnie podawane pacjentom z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*, BPH), na ustalonych dawkach doksazosyny. W badanych populacjach średnie dodatkowe obniżenie wartości ciśnienia krwi w pozycji leżącej wyniosło 7/7 mmHg, 9/5 mmHg i 8/4 mmHg, a średnie dodatkowe obniżenie wartości ciśnienia krwi w pozycji stojącej wyniosło odpowiednio 6/6 mmHg, 11/4 mmHg i 4/5 mmHg. W trakcie podawania syldenafile pacjentom na ustalonych dawkach doksazosyny w nielicznych przypadkach występowały objawy niedociśnienia ortostatycznego. Obejmowały one zawroty głowy oraz uczucie omdlewania, ale nie dochodziło do omdleń.

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

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

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

Nie stwierdzono różnic w występowaniu objawów niepożądanych u pacjentów przyjmujących syldenafil jednocześnie z następującymi grupami leków przeciwnadciśnieniowych: lekami moczopędnymi, lekami beta-adrenolitycznymi, inhibitorami ACE, antagonistami angiotensyny II, przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi (działającymi rozszerzająco na naczynia i ośrodkowo), lekami blokującymi neurony adrenergiczne, antagonistami kanału wapniowego i lekami blokującymi receptory  $\alpha$ -adrenergiczne w porównaniu do placebo. W specyficznym badaniu interakcji, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którym podawano jednocześnie syldenafil (100 mg) i amlodypinę stwierdzono dodatkowe obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, mierzonego w pozycji leżącej, o 8 mmHg. Dodatkowe obniżenie ciśnienia rozkurczowego mierzonego w pozycji leżącej wynosiło 7 mmHg. Wartości dodatkowego obniżenia ciśnienia krwi były podobne do obserwowanych po podaniu zdrowym ochotnikom samego syldenafile (patrz punkt 5.1). Dodanie pojedynczej dawki syldenafile do sakubitrylu/walwalsartanu w stanie stacjonarnym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wiązało się z istotnie większym obniżeniem ciśnienia tętniczego, w porównaniu z podaniem samego sakubitrylu/walsartanu. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania stosowania syldenafile u pacjentów leczonych sakubitrylem/walsartanem.

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

U zdrowych ochotników płci męskiej syldenafil w stanie stacjonarnym (80 mg trzy razy na dobę)

powodował zwiększenie wartości AUC bozentanu o 49,8% oraz  $C_{\max}$  bozentanu o 42% (125 mg dwa razy na dobę).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Produkt leczniczy Sildenafil Ranbaxy nie jest wskazany u kobiet. Nie przeprowadzono odpowiednich, ściśle kontrolowanych badań z udziałem kobiet w okresie ciąży lub karmiących piersią.

W badaniach nad rozrodczością przeprowadzonych na szczurach i królikach, po zastosowaniu syldenafilu podanego w karmie nie stwierdzono znaczących działań niepożądanych w tym zakresie. Po podaniu jednorazowej doustnej dawki 100 mg syldenafilu u zdrowych ochotników nie stwierdzono zmian w ruchliwości i morfologii plemników (patrz punkt 5.1).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

Ze względu na doniesienia z badań klinicznych nad syldenafilem o występowaniu zawrotów głowy i zaburzeniach widzenia, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na produkt leczniczy Sildenafil Ranbaxy zanim przystąpią do prowadzenia samochodu bądź obsługi urządzeń mechanicznych.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Sildenafil Ranbaxy oparto na danych dotyczących 9570 pacjentów, którzy otrzymywali go w zalecanych dawkach w 74 badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanych placebo. Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych przez pacjentów przyjmujących syldenafil w badaniach klinicznych należały: ból głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, niestrawność, zatłoczony nos, zawroty głowy, nudności, uderzenia gorąca, zaburzenia widzenia, widzenie na niebiesko oraz niewyraźne widzenie.

Dane dotyczące działań niepożądanych gromadzone w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu dotyczą okresu ponad 10 lat. Ponieważ nie wszystkie działania niepożądane są zgłaszane podmiotowi odpowiedzialnemu i wprowadzane do bazy danych dotyczących bezpieczeństwa, nie jest możliwe rzetelne ustalenie częstości występowania tych działań.

##### *Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

W poniższej tabeli wymieniono wszystkie istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, których częstość występowania w badaniach klinicznych przewyższała częstość występowania analogicznych zdarzeń u pacjentów przyjmujących placebo. Działania te pogrupowano wg klasyfikacji układowo-narządowej i częstość ich występowania (bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) i rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ )).

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

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

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

| Klasyfikacja układów i narządów                              | Działania niepożądane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Niezbyt często                                               | Nieżyt nosa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Niezbyt często                                               | Nadwrażliwość                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Bardzo często                                                | Ból głowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Często                                                       | Zawroty głowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Niezbyt często                                               | Senność, niedoczulica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Rzadko                                                       | Udar naczyniowy mózgu, przemijający napad niedokrwieny, drgawki*, drgawki nawracające*, omdlenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Zaburzenia oka</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Często                                                       | Zaburzenia widzenia barw**, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Niezbyt często                                               | Zaburzenia łzawienia***, ból oczu, światłowstręt, fotopsja, przekrwienie oka, jaskrawe widzenie, zapalenie spojówek                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Rzadko                                                       | Nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego* (NAION), zamknięcie naczyń siatkówki*, krwotok siatkówkowy, retinopatia miażdżycowa, zaburzenia siatkówki, jaskra, ubytki pola widzenia, podwójne widzenie, zmniejszona ostrość widzenia, krótkowzroczność, nieomaga widzenia, zmętnienie ciała szklстого, zaburzenie tęczówki, rozszerzenie źrenicy, widzenie obwódek wokół źródeł światła („efekt halo”), obrzęk oka, obrzmienie oka, zaburzenia oka, przekrwienie spojówek, podrażnienie oka, nieprawidłowe odczucia we wnętrzu oka, obrzęk powieki, przebarwienie twardówki |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Niezbyt często                                               | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szumy uszne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Rzadko                                                       | Utrata słuchu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Niezbyt często                                               | Tachykardia, kołatanie serca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Rzadko                                                       | Nagła śmierć sercowa*, zawał mięśnia sercowego, arytmia komorowa*, migotanie przedsionków, niestabilna dusznica bolesna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Zaburzenia naczyń</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Często                                                       | Nagłe zaczerwienienia, uderzenia gorąca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Niezbyt często                                               | Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Często                                                       | Zatkanie nosa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Niezbyt często                                               | Krwawienie z nosa, zatkanie zatok                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Rzadko                                                       | Uczucie ucisku w gardle, obrzęk nosa, suchość nosa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Często                                                       | Nudności, niestrawność                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Niezbyt często                                               | Choroba refluksowa przełyku, wymioty, ból w górnej części jamy brzusznej, suchość w jamie ustnej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Rzadko                                                       | Niedoczulica jamy ustnej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Niezbyt często                                               | Wysypka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Rzadko                                                       | Zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS)*, martwica toksyczno-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                                          |                                                    |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                          | rozplywna naskorka (ang. TEN)*                     |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                                    |
| Niezbyt często                                           | Ból mięśniowy, ból w kończynie                     |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |                                                    |
| Niezbyt często                                           | Krwiomocz                                          |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>            |                                                    |
| Rzadko                                                   | Krwawienie z pęcherza                              |
|                                                          | Priapizm*, krew w spermie, nasiloną erekcja        |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |                                                    |
| Niezbyt często                                           | Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, uczucie gorąca |
| Rzadko                                                   | Drażliwość                                         |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                             |                                                    |
| Niezbyt często                                           | Przyspieszenie akcji serca                         |

\* Zgłaszane tylko po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

\*\*Zaburzenia widzenia barwnego: widzenie na zielono, chromatopsja, widzenie na niebiesko, widzenie na czerwono, widzenie na żółto.

\*\*\*Zaburzenia łzawienia: zespół suchego oka, zaburzenie łzawienia, zwiększone łzawienie.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach przeprowadzonych na ochotnikach, u których stosowano jednorazowe dawki leku dochodzące do 800 mg, działania niepożądane były podobne do działań obserwowanych po podaniu mniejszych dawek, występowały one jednak z większą częstością i były bardziej nasilone.

Zastosowanie dawki 200 mg nie powodowało większej skuteczności, natomiast częstość występowania działań niepożądanych (ból głowy, uderzenia gorąca, zawroty głowy, niestrawność, zatłakany nos, zmiany widzenia) była zwiększona.

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### **Mechanizm działania**

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

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

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

#### Działanie farmakodynamiczne

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Sildenafil powoduje niewielkie i przejściowe obniżenie ciśnienia krwi, w większości przypadków bez istotnego znaczenia klinicznego. Średnie maksymalne obniżenie skurczowego ciśnienia krwi, mierzonego w pozycji leżącej, po doustnej dawce sildenafilu 100 mg wynosiło 8,4 mmHg. Odpowiadająca temu zmiana ciśnienia rozkurczowego mierzonego w pozycji leżącej wynosiła 5,5 mmHg. Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi wiąże się z rozszerzającym naczyń krwionośne działaniem sildenafilu, prawdopodobnie wynikającym ze wzrostu stężenia cGMP w mięśniówce naczyń krwionośnych. Jednorazowe doustne dawki sildenafilu do 100 mg nie powodowały u zdrowych ochotników klinicznie istotnych zmian w zapisie EKG.

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

W podwójnie ślepych, kontrolowanym placebo badaniu wysiłkowym, oceniono 144 pacjentów z zaburzeniami erekcji i stabilną dusznicą bolesną, którzy regularnie przyjmowali leki przeciwdławicowe (za wyjątkiem azotanów). Wyniki badania nie wykazały istotnych klinicznie różnic w zakresie czasu wystąpienia objawów dławicy piersiowej pomiędzy pacjentami przyjmującymi sildenafil i placebo.

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

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

#### *Dalsze informacje z badań klinicznych*

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

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

Biorąc pod uwagę wyniki wszystkich badań klinicznych, odsetek pacjentów zgłaszających poprawę po zastosowaniu syldenafilu był następujący: pacjenci z zaburzeniami erekcji o podłożu psychogennym (84%), pacjenci z zaburzeniami erekcji o przyczynie mieszanej (77%), pacjenci z zaburzeniami erekcji o podłożu organicznym (68%), pacjenci w podeszłym wieku (67%), pacjenci z cukrzycą (59%), pacjenci z chorobą niedokrwienną serca (69%), pacjenci z nadciśnieniem tętniczym (68%), pacjenci po przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (ang. TURP) (61%), pacjenci po radykalnej prostatektomii (43%), pacjenci po urazie rdzenia kręgowego (83%), pacjenci z depresją (75%). W badaniach długookresowych, bezpieczeństwo i skuteczność syldenafilu utrzymywały się na niezmienionym poziomie.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### *Wchłanianie:*

Sildenafil jest wchłaniany szybko. Po podaniu doustnym na czczo, maksymalne stężenia w osoczu występują po 30 do 120 min (mediana wynosi 60 min). Średnia całkowita biodostępność po zastosowaniu doustnym wynosi 41% (zakres wartości 25-63%). W zakresie zalecanych dawek (25-100 mg) po podaniu doustnym, wartości AUC i  $C_{max}$  syldenafilu zwiększają się proporcjonalnie do dawki.

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

### *Dystrybucja:*

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

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

#### *Metabolizm:*

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

#### *Eliminacja:*

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

#### *Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów*

##### Pacjenci w podeszłym wieku:

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

##### Niewydolność nerek:

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

##### Niewydolność wątroby:

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Wapnia wodorofosforan bezwodny

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

#### Otoczka Opadry Red 06B 55000

Hypromeloza

Czerwień koszenilowa (E124), lak

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Indygotyna (E132), lak

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnej temperatury przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowych pudełkach zawierające po 1, 2, 4, 8, 12, 20, 24, 48, 60 lub 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.  
ul. Idzikowskiego 16  
00-710 Warszawa

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 20080

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.05.2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.09.2018

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

21.01.2025