

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sildenafil IBSA, 25 mg, lamelka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej  
Sildenafil IBSA, 50 mg, lamelka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sildenafil IBSA, 25 mg  
Jedna lamelka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 35,1 mg syldenafilu cytrynianu, co odpowiada 25 mg syldenafilu.

Sildenafil IBSA, 50 mg  
Jedna lamelka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 70,2 mg syldenafilu cytrynianu, co odpowiada 50 mg syldenafilu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Lamelka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

Sildenafil IBSA, 25 mg  
Prostokątny, elastyczny, nieprzezroczysty, jasnoblękitny pasek (30 mm x 15 mm)

Sildenafil IBSA, 50 mg  
Kwadratowy, elastyczny, nieprzezroczysty, jasnoblękitny pasek (30 mm x 30 mm)

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Skuteczne działanie produktu leczniczego Sildenafil IBSA wymaga stymulacji seksualnej.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### *Stosowanie u dorosłych*

Zalecaną dawką jest 50 mg syldenafilu przyjmowane w zależności od potrzeb około godzinę przed planowaną aktywnością seksualną.

W zależności od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego, dawkę można zwiększyć do 100 mg lub zmniejszyć do 25 mg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 100 mg. Maksymalna zalecana

częstość dawkowania to jeden raz na dobę. W razie przyjmowania produktu leczniczego Sildenafil IBSA podczas posiłku, początek jego działania może być opóźniony w porównaniu do przyjęcia na czczo (patrz punkt 5.2).

Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat).

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Zalecenia dotyczące dawkowania opisane w punkcie „Stosowanie u dorosłych” dotyczą także pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min).

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min), należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg ze względu na zmniejszony klirens syldenafilu. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego, dawkę można w razie potrzeby stopniowo zwiększyć do 50 mg, maksymalnie do 100 mg.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (np. z marskością wątroby), należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg ze względu na zmniejszony klirens syldenafilu. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego, dawkę można w razie potrzeby stopniowo zwiększyć do 50 mg, 75 mg i maksymalnie do 100 mg.

*Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Sildenafil IBSA nie jest wskazany do stosowania u osób w wieku poniżej 18 lat.

*Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze*

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

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu  $\alpha$ -adrenolitycznym, ich leczenie  $\alpha$ -adrenolityczne powinno być ustabilizowane przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Dodatkowo należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 25 mg syldenafilu (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Sildenafil IBSA w postaci lamelki rozpadających się w jamie ustnej przeznaczony jest do podawania doustnego bez konieczności popijania wodą. W razie potrzeby produkt leczniczy Sildenafil IBSA może być też przyjmowany z wodą.

Lamelkę należy umieścić w jamie ustnej na języku i poczekać aż się rozpuści, a następnie połknąć. Należy ją przyjąć niezwłocznie po wyjęciu z saszetki.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie inhibitorów PDE5, w tym syldenafilu, z aktywatorami cyklicznej guanylowej, takimi jak riociguat, gdyż może to doprowadzić do objawowego niedociśnienia (patrz punkt 4.5).

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

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

Nie badano bezpieczeństwa stosowania syldenafilu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze krwi < 90/50 mmHg), po niedawno przeżytym udarze lub zawale mięśnia sercowego oraz ze stwierdzonymi dziedzicznymi zmianami degeneracyjnymi siatkówki, takimi jak zwyrodnienie barwnikowe siatkówki – retinitis pigmentosa (niewielka część tych pacjentów ma genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości fosfodiesterazy siatkówki). Stosowanie syldenafilu u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

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

Przed zastosowaniem leczenia farmakologicznego należy przeprowadzić badanie podmiotowe i przedmiotowe pacjenta w celu rozpoznania zaburzenia erekcji i określenia jego potencjalnych przyczyn.

##### Czynniki ryzyka zaburzeń układu krążenia

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. Syildenafil ma właściwości rozszerzające naczynia, powodujące niewielkie, przemijające zmniejszenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1). Przed przepisaniem syldenafilu lekarz powinien starannie ocenić, czy pacjent, z uwagi na pewne choroby zasadnicze, może być podatny na niekorzystne działanie takiego rozszerzenia naczyń, szczególnie w czasie aktywności seksualnej. Zwiększoną wrażliwość na produkty rozszerzające naczynia krwionośne wykazują pacjenci z z utrudnieniem odpływu krwi z lewej komory serca (np. zwężeniem ujścia aorty czy kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu) oraz z rzadkim zespołem atrofii wielonarządowej, charakteryzującym się silnym zaburzeniem kontroli ciśnienia tętniczego krwi przez autonomiczny układ nerwowy.

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

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich zaburzeń w obrębie układu krążenia, takich jak zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, nagła śmierć sercowa, niemiaryowość komorowa, krwotok mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienny (TIA), nadciśnienie czy niedociśnienie, które były związane czasowo ze stosowaniem syldenafilu.

Większość z tych pacjentów, lecz nie wszyscy, miała czynniki ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia. Wiele z tych działań niepożądanych wystąpiło w czasie stosunku seksualnego lub wkrótce po jego zakończeniu. W kilku przypadkach działania te wystąpiły wkrótce po zastosowaniu produktu leczniczego Sildenafil IBSA zanim doszło do aktywności seksualnej. Nie jest możliwe jednoznaczne określenie zależności pomiędzy powyższymi działaniami, a czynnikami, które mogły je wywołać.

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

W okresie po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego zgłoszono przypadki przedłużającej się erekcji i priapizmu. W przypadku erekcji utrzymujące się przez ponad 4 godziny, pacjent powinien niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską. Jeżeli priapizm nie będzie natychmiast leczony, może dojść do uszkodzenia tkanek prącia i trwałej impotencji.

Jednoczesne stosowanie z innymi inhibitorami PDE5 lub innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji  
Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności skojarzenia syldenafilu z innymi inhibitorami PDE5, innymi produktami leczniczymi przeciwko nadciśnieniu płucnemu (PAH) zawierającymi syldenafil (REVATIO) ani innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. W związku z tym nie zaleca się stosowania takich połączeń.

#### Zaburzenia widzenia

Zgłaszano spontaniczne przypadki zaburzeń widzenia występujących w związku z przyjmowaniem syldenafilu lub innych inhibitorów PDE5 (patrz punkt 4.8). Przypadki rzadkiego zaburzenia, niezwiązanej z zapaleniem tętnic przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego, występujące w związku z przyjmowaniem syldenafilu lub innych inhibitorów PDE5 (patrz punkt 4.8), były zgłaszane spontanicznie, jak również w badaniach obserwacyjnych. Należy pouczyć pacjentów, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia przerwali przyjmowanie produktu leczniczego Sildenafil IBSA i niezwłocznie skonsultowali się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

#### Jednoczesne stosowanie z rytonawirem

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania syldenafilu i rytonawiru (patrz punkt 4.5).

#### Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi o działaniu alfa-adrenolitycznym

Należy zachować ostrożność przy podawaniu syldenafilu pacjentom przyjmującym produkty lecznicze o działaniu alfa-adrenolitycznym, ponieważ ich jednoczesne stosowanie może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych chorych (patrz punkt 4.5). Efekt ten najczęściej występuje w ciągu 4 godzin od podania syldenafilu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, stan pacjenta przyjmującego produkty lecznicze alfa-adrenolityczne powinien być hemodynamicznie stabilny przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 25 mg syldenafilu (patrz punkt 4.2). Ponadto lekarz powinien pouczyć pacjenta, co należy uczynić w razie wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego.

#### Wpływ na krwawienie

Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich płytkach krwi wykazały, że syldenafil nasila przeciwagregacyjne działanie nitroprusydku sodu. Nie ma informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafilu u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub czynną chorobą wrzodową. U pacjentów takich syldenafil należy stosować jedynie po dokładnym rozważeniu możliwych korzyści i zagrożeń.

#### Kobiety

Produkt leczniczy Sildenafil IBSA nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

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

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie syldenafilu

#### *Badania in vitro*

Syldenafil metabolizowany jest zasadniczo przez układ enzymatyczny cytochromu P450 (CYP), głównie przez jego izoenzym 3A4 i w mniejszym stopniu przez 2C9. W związku z tym inhibitory tych izoenzymów mogą zmniejszyć klirens syldenafilu, a ich induktory mogą go zwiększyć.

#### *Badania in vivo*

Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych uzyskanych z badań klinicznych wykazała zmniejszenie klirensu syldenafilu podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, erytromycyna czy cymetydyna). Pomimo, że u pacjentów tych nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w czasie jednoczesnego stosowania syldenafilu z inhibitorami CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej 25 mg.

Jednoczesne zastosowanie rytonawiru, inhibitora proteazy HIV będącego bardzo silnym inhibitorem P450, w stanie równowagi (500 mg 2 razy na dobę) z syldenafilem (w pojedynczej dawce 100 mg), powodowało zwiększenie  $C_{maks}$  syldenafilu o 300% (4-krotne zwiększenie) i wzrost AUC syldenafilu w surowicy o 1000% (11-krotne zwiększenie). Po upływie 24 godzin stężenie syldenafilu w osoczu wynosiło wciąż ok. 200 ng/ml w porównaniu ze stężeniem ok. 5 ng/ml występującym po podaniu samego syldenafilu. Wyniki te są zgodne ze znaczącym wpływem rytonawiru na liczną grupę substratów cytochromu P450. Syldenafil nie miał wpływu na parametry farmakokinetyczne rytonawiru. Na podstawie powyższych danych farmakokinetycznych nie zaleca się jednoczesnego stosowania syldenafilu i rytonawiru (patrz punkt 4.4), a maksymalna dawka syldenafilu w żadnym razie nie może przekroczyć w tych warunkach 25 mg w ciągu 48 godzin.

Jednoczesne zastosowanie sakwinawiru (inhibitora proteazy HIV), będącego również inhibitorem CYP3A4, w stanie równowagi (1200 mg 3 razy na dobę) z syldenafilem (dawka jednorazowa 100 mg), powodowało zwiększenie  $C_{maks}$  syldenafilu o 140% i zwiększenie AUC syldenafilu o 210%. Syldenafil nie miał wpływu na parametry farmakokinetyczne sakwinawiru (patrz punkt 4.2). Można spodziewać się, że silniejsze inhibitory CYP3A4, takie jak ketokonazol i itrakonazol, mogłyby wywierać silniejszy wpływ.

Podanie jednorazowej dawki 100 mg syldenafilu jednocześnie z erytromycyną, umiarkowanie silnym inhibitorem CYP3A4, w stanie równowagi (500 mg 2 razy na dobę przez 5 dni), powodowało zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji (AUC) na syldenafil o 182%. W badaniu obejmującym zdrowych mężczyzn, ochotników, nie wykazano wpływu stosowania azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC,  $C_{maks}$ ,  $T_{maks}$ , stałą szybkości eliminacji i okres półtrwania syldenafilu oraz jego głównych krążących metabolitów. Zastosowanie cymetydyny (będącej inhibitorem cytochromu P450 i nieswoistym inhibitorem CYP3A4) w dawce 800 mg u zdrowych ochotników jednocześnie z syldenafilem (50 mg) spowodowało zwiększenie stężenia syldenafilu w osoczu o 56%. Sok grejpfrutowy, będący słabym inhibitorem CYP3A4 w ścianie jelit, może powodować niewielkie zwiększenie stężenia syldenafilu w osoczu.

Jednorazowe dawki produktów leczniczych zobojętniających kwas żołądkowy (wodorotlenek magnezu, wodorotlenek glinu) nie wpływały na dostępność biologiczną syldenafilu.

Nie przeprowadzono swoistych badań interakcji dla wszystkich produktów leczniczych, jednakże analiza populacyjna danych farmakokinetycznych nie wykazała wpływu na farmakokinetykę syldenafilu, produktów leczniczych z grupy inhibitorów CYP2C9 (takich jak tolbutamid, warfaryna, fenytoina), inhibitorów CYP2D6 (takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), tiazydowych i pokrewnych moczopędnych produktów leczniczych, diuretyków pętlowych i oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów kanału wapniowego, produktów leczniczych o działaniu beta-adrenolitycznym ani indukujących enzymy układu CYP450 (takich jak ryfampicyna czy barbiturany). W badaniu obejmującym zdrowych mężczyzn, ochotników, jednoczesne zastosowanie antagonisty receptorów endoteliny, bozentanu (induktora CYP3A4 [umiarkowanego], CYP2C9 i przypuszczalnie także CYP2C19) w stanie równowagi (125 mg dwa razy na dobę) z syldenafilem w stanie równowagi

(80 mg 3 razy na dobę), powodowało zmniejszenie AUC i  $C_{maks}$  syldenafilu o, odpowiednio, 62,6% i 55,4%. W związku z tym oczekuje się, że jednoczesne podawanie silnych induktorów CYP3A4, takich jak ryfampicyna spowoduje silniejsze zmniejszenie stężenia syldenafilu w osoczu.

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

Wpływ syldenafilu na inne produkty lecznicze

#### *Badania in vitro*

Syldenafil jest słabym inhibitorem następujących izoenzymów cytochromu P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ). Biorąc pod uwagę, że największe obserwowane stężenie syldenafilu w surowicy (po zastosowaniu zalecanych dawek) wynosi około  $1 \mu M$ , jest mało prawdopodobne by produkt leczniczy Sildenafil IBSA wpływał na klirens substratów tych izoenzymów.

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

#### *Badania in vivo*

W wyniku stwierdzonego wpływu syldenafilu na szlak metaboliczny tlenu azotu/cGMP (patrz punkt 5.1) wykazano, że syldenafil nasila hipotensyjne działanie azotanów, w związku z czym jednoczesne stosowanie syldenafilu i produktów leczniczych uwalniających tlenek azotu lub azotanów w jakiegokolwiek postaci jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Riocyguat: Badania przedkliniczne wykazały addytywne ogólnoustrojowe działanie obniżające ciśnienie krwi w razie podawania inhibitorów PDE5 w skojarzeniu z riocyguatem. W badaniach klinicznych wykazano, że riocyguat nasila hipotensyjne działanie inhibitorów PDE5. Nie wykazano korzystnego działania klinicznego takiego skojarzenia w badanej populacji. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie riocyguatu z inhibitorami PDE5, w tym także syldenafilem (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie syldenafilu pacjentom przyjmującym produkty lecznicze o działaniu alfa-adrenolitycznym może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych podatnych chorych. Efekt ten najczęściej występuje w ciągu 4 godzin od podania syldenafilu (patrz punkt 4.2 i 4.4). W trzech specyficznych badaniach dotyczących interakcji międzylekowych, 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), ustabilizowanych w wyniku leczenia doksazosyną.

W badanych populacjach średnie dodatkowe obniżenie wartości ciśnienia krwi w pozycji leżącej wyniosło, odpowiednio, 7/7 mmHg, 9/5 mmHg i 8/4 mmHg, a średnie dodatkowe obniżenie wartości ciśnienia krwi w pozycji stojącej wyniosło, odpowiednio, 6/6 mmHg, 11/4 mmHg i 4/5 mmHg. Przy jednoczesnym podawaniu syldenafilu i doksazosyny pacjentom uprzednio ustabilizowanym w wyniku leczenia doksazosyną w nielicznych przypadkach zgłaszano występowanie objawów niedociśnienia ortostatycznego. Obejmowały one zawroty głowy oraz uczucie oszołomienia, ale nie dochodziło do omdleń.

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

Syldenafil (50 mg) nie nasilał wydłużenia czasu krwawienia spowodowanego przez kwas acetylosalicylowy (150 mg).

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

Nie stwierdzono różnic w występowaniu działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących syldenafil (w porównaniu do stosujących placebo) jednocześnie z następującymi produktami leczniczymi obniżającymi ciśnienie: moczopędnymi, beta-adrenolitycznymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami angiotensyny II, przeciwnadciśnieniowymi (działającymi rozszerzająco na naczynia i ośrodkowo), o działaniu adrenolitycznym, antagonistami kanału wapniowego. W ramach swobodnego badania interakcji przy jednoczesnym podawaniu syldenafilu (100 mg) i amlodypiny pacjentom z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono dodatkowe zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, mierzonego w pozycji leżącej, o 8 mmHg. Odpowiednio, dodatkowe zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej wynosiło 7 mmHg. Wartości dodatkowego zmniejszenia ciśnienia krwi były podobne do obserwowanych po podaniu zdrowym ochotnikom samego syldenafilu (patrz punkt 5.1).

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

U zdrowych ochotników płci męskiej syldenafil w stanie równowagi (80 mg 3 razy na dobę) spowodował zwiększenie AUC i  $C_{maks}$  bozentanu (125 mg 2 razy na dobę) o, odpowiednio, 49,8% i 42%.

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

Produkt leczniczy Sildenafil IBSA nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Nie przeprowadzono właściwych i odpowiednio kontrolowanych badań obejmujących kobiety w ciąży ani karmiące piersią.

W badaniach nad rozrodczością przeprowadzonych na szczurach i królikach po zastosowaniu syldenafilu podanego doustnie nie stwierdzono działań niepożądanych w tym zakresie.

Po podaniu jednorazowej dawki 100 mg syldenafilu zdrowym ochotnikom 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 tego produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na doniesienia z badań klinicznych nad syldenafilem o występowaniu zawrotów głowy i zaburzeń widzenia, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na produkt leczniczy Sildenafil IBSA przed prowadzeniem pojazdu czy obsługiwaniem maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa syldenafilu oparty jest na obserwacji 9570 pacjentów biorących udział w 74 badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo. Działania niepożądane najczęściej zgłaszane przez pacjentów przyjmujących syldenafil w badaniach klinicznych obejmowały ból głowy, nagłe zaczerwienienie, niestrawność, przekrwienie błony śluzowej nosa (zatkany nos), zawroty głowy, uderzenia gorąca, nudności, zaburzenia widzenia, cyjanopsję i nieostre 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 tychże 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 układów i narządów oraz konwencji dotyczącej częstości ich występowania następująco: (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  $< 1/1000$ )).

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

**Tabela 1: Działania niepożądane istotne z medycznego punktu widzenia, których częstość występowania w kontrolowanych badaniach klinicznych przewyższała częstość występowania analogicznych zdarzeń u pacjentów przyjmujących placebo oraz działania niepożądane istotne z medycznego punktu widzenia zgłoszone po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<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 niedokrwienny, drgawki*, drgawki nawracające*, omdlenie
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często	Zaburzenia widzenia, zaburzenie widzenia barwnego**, niewyraźne widzenie
Niezbyt często	Zapalenie spojówek, jaskrawe widzenie, przekrwienie oka, światłowstręt, fotopsja, ból oczu, produkcji łez***,
zaburzenia	niezwiązana z zapaleniem tętnic przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION)*, zamknięcie naczyń siatkówki*, krwotok siatkówkowy, retinopatia miażdżycowa, zaburzenia siatkówki, jaskra, ubytki pola widzenia, widzenie podwójne, zmniejszona ostrość widzenia, krótkowzroczność, nieomoga widzenia, zmętnienie ciała szklonego, zaburzenia tęczy, rozszerzenie źrenicy, widzenie obwódok wokół źródeł światła (ang. Halo vision), obrzęk oka, obrzmienie oka, zaburzenia oka, przekrwienie spojówek, podrażnienie oka, nieprawidłowe odczucia we wnętrzu oka, obrzęk powieki, przebarwienie twardówki
Rzadko	
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, szum w uszach

Rzadko

Utrata słuchu

### **Zaburzenia serca**

Niezbyt często

Tachykardia, kołatanie serca

Rzadko

Nagła śmierć sercowa\*, zawał mięśnia sercowego, arytmia komorowa\*, migotanie przedsionków, niestabilna dławica

### **Zaburzenia naczyniowe**

Często

Nagłe zaczerwienienie, uderzenia gorąca

Niezbyt często

Nadciśnienie, niedociśnienie

### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Często

Uczucie zatkanego nosa (przekrwienie błony śluzowej nosa)

Niezbyt często

Krwawienie z nosa, zatkanie zatok (przekrwienie błony śluzowej zatok)

Rzadko

Uczucie ucisku w gardle, obrzęk nosa, suchość nosa

### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Często

Nudności, niestrawność

Niezbyt często

Choroba refluksowa przełyku, ból w górnej części jamy brzusznej (ból nadbrzusza), wymioty, suchość w ustach

Rzadko

Niedoczulica jamy ustnej

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Niezbyt często

Wysypka

Rzadko

Zespół Stevensa-Johnsona (SJS)\*, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN)\*

### **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Niezbyt często

Ból mięśni, ból w obrębie kończyny

### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Niezbyt często

Krwimocz

### **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

Rzadko

Obecność krwi w nasieniu, krwawienie z prącia, priapizm\*, nasiloną erekcja

### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Niezbyt często

Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, uczucie gorąca

Rzadko

Drażliwość

### **Badania diagnostyczne**

Niezbyt często

Wzrost częstości 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 produkcji łez: suchość oka, zaburzenia łzawienia i nasilone łzawienie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181 C  
02-222 Warszawa  
tel.: + 48 22 49 21 301  
fax: + 48 22 49 21 309  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, u których stosowano jednorazowe dawki produktu leczniczego 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, nagłe zaczerwienienie, zawroty głowy, dolegliwości dyspeptyczne, uczucie zatkanego nosa (przekrwienie błony śluzowej nosa), zmiany widzenia] była zwiększona.

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

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki urologiczne, leki stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji, kod ATC: G04BE03

##### Mechanizm działania

Syldenafil jest produktem leczniczym do podawania doustnego przeznaczonym do leczenia zaburzeń erekcji. W naturalnych warunkach, tzn. przy pobudzeniu seksualnym, przywraca on zaburzony mechanizm erekcji poprzez zwiększenie dopływu krwi do prącia.

Fizjologiczny mechanizm odpowiedzialny za erekcję prącia obejmuje uwalnianie tlenku azotu (NO) w ciałach jamistych w czasie pobudzenia seksualnego. Tlenek azotu następnie aktywuje enzym cyklazę guanylową, co zwiększa poziom cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP), co z kolei powoduje rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych i umożliwia napływ krwi do prącia.

Syldenafil jest silnym, selektywnym inhibitorem swoistej dla cGMP fosfodiesterazy typu 5 (PDE5) w ciałach jamistych, gdzie PDE5 jest odpowiedzialna za rozkład cGMP. Syldenafil wywołuje erekcję poprzez swoje działanie obwodowe. Syldenafil nie wykazuje bezpośredniego działania zwiotczającego na izolowane ludzkie ciała jamiste, natomiast znacznie nasila rozkurczający wpływ tlenku azotu na tę tkankę. W czasie pobudzenia seksualnego, gdy dochodzi do aktywacji szlaku metabolicznego NO/cGMP, zahamowanie aktywności PDE5 przez syldenafil powoduje wzrost stężenia cGMP w

ciałach jamistych. Pobudzenie seksualne jest zatem niezbędne, aby syldenafil mógł wywierać zamierzone korzystne działanie farmakologiczne.

#### Działanie farmakodynamiczne

Badania *in vitro* wykazały, że syldenafil działa selektywnie na izoenzym PDE5, który bierze 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 w siatkówce oka. Przy maksymalnych zalecanych dawkach występuje 80-krotnie większa selektywność wobec PDE1, i 700-krotnie większa wobec PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. W szczególności syldenafil ma ponad 4000-krotnie większą selektywność wobec PDE5 w porównaniu do PDE3, izoenzymu fosfodiesterazy swoistej wobec cAMP biorącej udział w kontrolowaniu kurczliwości mięśnia sercowego.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W celu oceny przedziału czasowego po podaniu dawki, w jakim syldenafil wywołuje erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przeprowadzono dwa badania kliniczne. W badaniu metodą pletyzmografii prącia (RigiScan) u pacjentów otrzymujących syldenafil na czczo stwierdzono, że średni czas osiągnięcia erekcji o szywności 60% (wystarczającej do odbycia stosunku płciowego) wynosił 25 minut (zakres od 12 do 37 minut). W innym badaniu przeprowadzonym metodą RigiScan wykazano, że syldenafil po 4-5 godzinach po podaniu nadal mógł wywoływać erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne.

Syldenafil powoduje niewielkie i przejściowe zmniejszenie ciśnienia krwi, w większości przypadków bez efektów klinicznych. Średnie maksymalne zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej po doustnej dawce 100 mg wynosiło 8,4 mmHg. Odpowiadająca temu zmiana ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej wynosiła 5,5 mmHg. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi odpowiada rozszerzającemu naczynia krwionośne działaniu syldenafilu, prawdopodobnie wynikającym ze wzrostu stężenia cGMP w mięśniach gładkich naczyń.

Jednorazowe dawki syldenafilu do 100 mg nie powodowały klinicznie istotnych zmian w zapisie EKG u zdrowych ochotników.

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

W badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, obejmującym test wysiłkowy, oceniano 144 pacjentów z zaburzeniami erekcji i przewlekłą stabilną dławicą piersiową, którzy regularnie stosowali produkty lecznicze o działaniu przeciwdławicowym (z wyjątkiem azotanów). Wyniki badania wykazały brak klinicznie znamienych różnic pomiędzy syldenafilem, a placebo w odniesieniu do czasu do wystąpienia objawów dławicy.

U niektórych mężczyzn godzinę po zastosowaniu dawki 100 mg, za pomocą testu rozróżniania barw Farnswortha-Munsella 100, stwierdzono niewielkie, przejściowe utrudnienie rozróżniania kolorów (niebieskiego i zielonego). Działania tego nie obserwowano już po upływie 2 godzin od przyjęcia produktu leczniczego. Sugeruje 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 na kontrastowość widzenia. W niewielkim badaniu klinicznym (n=9) z kontrolą placebo obejmującym pacjentów z udokumentowaną wczesną postacią związanego z wiekiem zwyrodnienia plamki żółtej (AMD), syldenafil w pojedynczej dawce 100 mg nie wpływał istotnie na przeprowadzone testy widzenia (ostrość widzenia, siatka

Amslera, test rozróżniania kolorów symulujący światła uliczne, perymetr Humphreya oraz wrażliwość na światło).

Po podaniu jednorazowej dawki 100 mg syldenafilem zdrowym ochotnikom nie stwierdzono zmian w ruchliwości i morfologii plemników (patrz punkt 4.6).

#### *Dalsze informacje z badań klinicznych*

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

W badaniach ze stałą dawką produktu leczniczego, poprawę erekcji w związku z leczeniem zgłosiło 62% pacjentów (dla dawki 25 mg), 74% (dla dawki 50 mg) oraz 82% (dla dawki 100 mg) w porównaniu do 25% pacjentów przyjmujących placebo. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że częstość przerwania leczenia z powodu syldenafilem była mała i zbliżona do obserwowanej w grupie placebo.

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

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Sildenafil IBSA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zaburzeń erekcji. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Sildenafil jest szybko wchłaniany. Po podaniu doustnym na czczo maksymalne stężenie w osoczu obserwowane jest po 30-120 minutach (mediana 60 minut). Średnia całkowita biodostępność po podaniu doustnym wynosi 41% (zakres wartości 25-63%). W zakresie zalecanych dawek (25-100 mg) po podaniu doustnym wartości AUC i  $C_{maks}$  syldenafilem zwiększają się proporcjonalnie do dawki.

Stosowanie syldenafilem podczas posiłku zmniejsza szybkość jego wchłaniania, przy czym średnie opóźnienie  $T_{maks}$  syldenafilem wynosi 60 minut, a średnie zmniejszenie  $C_{maks}$  - 29%.

#### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji syldenafilem w stanie równowagi ( $V_d$ ) wynosi 105 l, co wskazuje na dystrybucję produktu leczniczego do tkanek. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 100 mg średnie maksymalne stężenie syldenafilem w osoczu wynosi około 440 ng/ml (CV 40%). Ponieważ sildenafil i jego główny krążący N-demetylo metabolit wiążą się z białkami osocza w 96%, średnie maksymalne stężenie wolnej postaci syldenafilem w osoczu wynosi 18 ng/ml (38 nM). Stopień wiązania z białkami nie zależy od całkowitego stężenia produktu leczniczego.

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

#### Metabolizm

Syldenafil jest metabolizowany przede wszystkim przez izoenzymy mikrosomalne wątroby: głównie CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C9. Główny krążący metabolit syldenafile powstaje w wyniku jego N-demetylacji.

Metabolit ten ma podobny do syldenafile profil selektywności w stosunku do fosfodiesteraz, a siła jego działania wobec PDE5 w warunkach *in vitro* wynosi około 50% siły działania macierzystego produktu leczniczego. Jego stężenie w osoczu odpowiada około 40% stężenia syldenafile. N-demetylo metabolit syldenafile podlega dalszym przemianom; jego końcowy okres półtrwania wynosi około 4 godziny.

#### Eliminacja

Całkowity klirens syldenafile wynosi 41 l/godz., co daje okres półtrwania w fazie końcowej wynoszący około 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% podanej dawki doustnej).

#### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

U zdrowych ochotników w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) stwierdzono zmniejszony klirens syldenafile, co powodowało, że stężenie produktu leczniczego 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 osocza, odpowiadające zwiększenie stężenia wolnego syldenafile w osoczu wyniosło około 40%.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U ochotników z zaburzeniem czynności nerek o nasileniu od niewielkiego do umiarkowanego (klirens kreatyniny 30-80 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 współistniejącego zaburzenia czynności nerek, średnie wartości AUC i  $C_{maks}$  N-demetylo metabolitu zwiększały się o, odpowiednio, 126% i 73%. Jednakże z uwagi na dużą zmienność osobniczą, różnice te nie okazały się statystycznie znamienne. U ochotników z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min) klirens syldenafile był zmniejszony, co powodowało zwiększenie średnich wartości AUC i  $C_{maks}$  syldenafile o, odpowiednio, 100% i 88% w porównaniu do ochotników w tym samym wieku bez zaburzenia czynności nerek. Ponadto znacząco zwiększone były wartości AUC (o 200%) i  $C_{maks}$  (o 79%) N-demetylo metabolitu.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U ochotników z marskością wątroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego (A i B wg. Childa-Pugh'a), klirens syldenafile był zmniejszony, co powodowało wzrost wartości AUC (o 84%) i  $C_{maks}$  (o 47%) w porównaniu do ochotników w tym samym wieku bez zaburzenia czynności wątroby. Nie badano farmakokinetyki syldenafile u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Maltodekstryna, glicerol, polisorbat 20, glikolu propylenowego monokaprylan, poliwinylu octan dyspersja 30%, dodatek smakowy cytrynowo-grejpfrutowy (cytrynowy olejek aromatyczny, cytral, linalol, grejpfrutowy olejek aromatyczny, pomarańczowy olejek aromatyczny, nootkaton, butylowany hydroksyanizol (E 320), kwas askorbowy (E 300), maltodekstryna, guma arabska (E 414)), sukraloza, tytanu dwutlenek (E 171), indygotyna (E 132).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

Każda lamelka rozpadająca się w jamie ustnej zapakowana jest w saszetkę z laminatu PET/folii ekstrudowanej.

Opakowania zawierające 2, 4, 8 lub 12 lametek rozpadających się w jamie ustnej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

IBSA Farmaceutici Italia srl  
Via Martiri di Cefalonia, 2  
26900 Lodi  
Włochy

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

23393; 23394

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

02.09.2016

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

15.05.2026