

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xirect Forte, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera syldenafilu cytrynian, w ilości odpowiadającej 50 mg syldenafilu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Tabletki powlekane produktu leczniczego Xirect Forte 50 mg są niebieskie, o podłużnym kształcie, z oznakowaniem „50”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

W celu skutecznego działania produktu leczniczego Xirect Forte niezbędna jest stymulacja seksualna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dorosłych:

Jeśli pacjent stosował wcześniej produkty lecznicze zawierające syldenafil w dawce 50 mg lub większej, zalecaną dawką jest 50 mg syldenafilu, przyjmowane, w zależności od potrzeb, około godzinę przed planowaną aktywnością seksualną. W przeciwnym razie produkt leczniczy Xirect Forte w dawce 50 mg należy stosować tylko w przypadku, jeśli pacjent po zastosowaniu syldenafilu w dawce 25 mg nie odczuł zadowalającego efektu terapeutycznego (czyli nie uzyskał wzwodu wystarczającego do odbycia stosunku).

Maksymalna zalecana częstość dawkowania to jeden raz na dobę. Jeżeli produkt leczniczy Xirect Forte jest przyjmowany podczas posiłku, początek działania produktu może być opóźniony, w porównaniu do przyjęcia produktu na czczo (patrz punkt 5.2).

W przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego decyduje lekarz, może on zalecić dawkę początkową 50 mg syldenafilu. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego, lekarz może dawkę zwiększyć do 100 mg lub zmniejszyć do 25 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Zaburzenia 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), ze względu na zmniejszony klirens syldenafile, należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg. W przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego decyduje lekarz, w zależności od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego, w razie konieczności dawka może być stopniowo zwiększona do 50 mg, maksymalnie do 100 mg.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (np. z marskością wątroby), ze względu na zmniejszony klirens syldenafile, należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg.

W przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego decyduje lekarz, w zależności od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego, w razie konieczności dawka może być stopniowo zwiększona do 50 mg, maksymalnie do 100 mg.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Xirect Forte nie jest wskazany do stosowania u osób w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze

W przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego decyduje lekarz, 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 α -adrenolitycznym, stan takich pacjentów powinien być ustabilizowany przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. W przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego decyduje lekarz, dodatkowo, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 25 mg syldenafile (patrz punkt 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 znany wpływ syldenafile 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 syldenafile z produktami leczniczymi uwalniającymi tlenek azotu (np. azotytem amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci.

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie inhibitorów PDE5, w tym syldenafile, 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 syldenafile, 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 Xirect Forte 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 syldenafile w następujących grupach pacjentów (z tego względu, stosowanie syldenafile u tych pacjentów jest przeciwwskazane): 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).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Xirect Forte pacjent powinien skorzystać z narzędzia diagnostycznego (lista kontrolna dla pacjenta) dołączonego do opakowania w celu oceny, czy stan zdrowia pozwala mu na samodzielne stosowanie produktu leczniczego i czy stosowanie przez niego produktu leczniczego jest właściwe.

W przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego decyduje lekarz, 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, w przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego decyduje lekarz, przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji lekarz powinien starannie ocenić stan układu sercowo-naczyniowego pacjenta. Syldenafil ma właściwości rozszerzające naczynia, powodujące niewielkie, przemijające zmniejszenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1). Przed przepisaniem syldenafile 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 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 Xirect Forte 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, niemiernowść komorowa, krwotok mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienności (TIA), nadciśnienie czy niedociśnienie, które były związane czasowo ze stosowaniem produktu leczniczego Xirect Forte. Większość z tych pacjentów, lecz nie wszyscy, miało 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 Xirect Forte 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 sildenafil, 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 utrzymującej 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 utraty potencji.

Jednoczesne stosowanie z innymi inhibitorami PDE5 lub innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności skojarzenia sildenafilu z innymi inhibitorami PDE5, innymi produktami leczniczymi przeciwko nadciśnieniu płucnemu (PAH) zawierającymi sildenafil (REVATIO), ani innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. W związku z tym nie zaleca się stosowania takich skojarzeń.

Wpływ na wzrok

Zgłaszano spontaniczne przypadki zaburzeń widzenia występujących w związku z przyjmowaniem sildenafilu 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 sildenafilu 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 przegrali przyjmowanie produktu leczniczego Xirect Forte i niezwłocznie skonsultowali się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie z rytonawirem

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

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi o działaniu α -adrenolitycznym

Należy zachować ostrożność przy podawaniu sildenafilu pacjentom przyjmującym produkty lecznicze o działaniu α -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 sildenafilu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, stan pacjenta przyjmującego produkty lecznicze α -adrenolityczne powinien być hemodynamicznie stabilny przed rozpoczęciem leczenia sildenafiliem. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 25 mg sildenafilu (patrz punkt 4.2). W przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego decyduje lekarz, powinien on pouczyć pacjenta, jak należy postąpić w razie wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego.

Wpływ na krwawienie

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

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę. Pacjentów na diecie ubogosodowej można zapewnić, że ten produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Kobiety

Produkt leczniczy Xirect Forte nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie syldenafilem

Badania in vitro

Syldenafilem 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 syldenafilem, a ich induktory mogą go zwiększyć.

Badania in vivo

Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych uzyskanych z badań klinicznych wykazała zmniejszenie klirensu syldenafilem podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (takimi jak ketokonazol, erytromycyna czy cymetydyna). Pomimo, że u pacjentów tych nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w czasie jednoczesnego stosowania syldenafilem z inhibitorami CYP3A4, w sytuacji, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego decyduje lekarz, należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej 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} syldenafilem o 300% (4-krotne zwiększenie) i wzrost AUC syldenafilem w surowicy o 1000% (11-krotne zwiększenie). Po upływie 24 godzin stężenie syldenafilem w osoczu wynosiło wciąż ok. 200 ng/ml w porównaniu ze stężeniem ok. 5 ng/ml występującym po podaniu samego syldenafilem. Wyniki te są zgodne ze znaczącym wpływem rytonawiru na liczną grupę substratów cytochromu P450. Syldenafilem nie miał wpływu na parametry farmakokinetyczne rytonawiru. Na podstawie powyższych danych farmakokinetycznych nie zaleca się jednoczesnego stosowania syldenafilem i rytonawiru (patrz punkt 4.4), a maksymalna dawka syldenafilem 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 trzy razy na dobę) z syldenafilem (dawka jednorazowa 100 mg), powodowało zwiększenie C_{max} syldenafilem o 140% i zwiększenie AUC syldenafilem o 210%. Syldenafilem 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 syldenafilem jednocześnie z erytromycyną, umiarkowanie silnym inhibitorem CYP3A4, w stanie równowagi (500 mg dwa razy na dobę przez 5 dni), powodowało zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji (AUC) na syldenafilem o 182%. W badaniu obejmującym zdrowych mężczyzn, ochotników, nie wykazano wpływu stosowania azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC, C_{max} , T_{max} , stałą szybkości eliminacji i okres półtrwania syldenafilem 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 syldenafilem w osoczu o 56%.

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

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

Nie przeprowadzono swoistych badań interakcji dla wszystkich produktów leczniczych, jednakże analiza populacyjna danych farmakokinetycznych nie wykazała wpływu na farmakokinetykę syldenafilem, 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 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_{max} syldenafilem 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 syldenafilem w osoczu.

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

Wpływ syldenafilem 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 syldenafilem w surowicy, po zastosowaniu zalecanych dawek, wynosi około $1 \mu M$, jest mało prawdopodobne by produkt leczniczy Xirect Forte wpływał na klirens substratów tych izoenzymów.

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

Badania in vivo

W wyniku stwierdzonego wpływu syldenafilem na szlak metaboliczny tlenku azotu/cGMP (patrz punkt 5.1) wykazano, że syldenafil nasila hipotensyjne działanie azotanów, w związku z czym jednoczesne stosowanie syldenafilem 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 syldenafilem pacjentom przyjmującym produkty lecznicze o działaniu α -adrenolitycznym może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych podatnych chorych. Efekt ten najczęściej występuje w ciągu 4 godzin od podania syldenafilem (patrz punkt 4.2 i 4.4). W trzech specyficznych badaniach dotyczących interakcji międzylekowych, α -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 syldenafilem 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 syldenafile (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, β -adrenolitycznymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami angiotensyny II, lekami przeciwnadciśnieniowymi (działającymi rozszerzająco na naczynia i ośrodkowo), o działaniu adrenolitycznym, antagonistami kanału wapniowego. W ramach swobodnego badania interakcji przy jednoczesnym podawaniu syldenafile (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 syldenafile (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 trzy razy na dobę) spowodował zwiększenie AUC i C_{max} bozentanu (125 mg dwa razy na dobę) o, odpowiednio, 49,8% i 42%.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Xirect Forte nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Nie przeprowadzono właściwych i odpowiednio kontrolowanych badań z udziałem kobiet w okresie ciąży lub karmienia piersią.

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

Po podaniu jednorazowej dawki 100 mg syldenafile 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 Xirect Forte przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdu czy obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa syldenafilem 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 syldenafilem w badaniach klinicznych obejmowały ból głowy, nagłe zaczerwienienie, niestrawność, przekrwienie błony śluzowej nosa (zatkany nos), zawroty głowy, nudności, uderzenia gorąca, zaburzenia widzenia, cjanopsję 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 działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących placebo oraz działania niepożądane istotne z medycznego punktu widzenia zgłoszone po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Nieżyt nosa	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Senność, Niedoczulica	Udar naczyniowy mózgu, Przemijający napad niedokrwienny, Drgawki*, Drgawki nawracające*, Omdlenie
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia	Zaburzenia łzawienia***,	Przednia niedokrwienna

		barwnego**, Zaburzenia widzenia, Niewyraźne widzenie	Ból oczu, Światłowstręt, Fotopsja, Przekrwienie oka, Jaskrawe widzenie, Zapalenie spojówek	neuropatia nerwu wzrokowego niezwiązana z zapaleniem tętnic (NAION)*, Zamknięcie naczyń siatkówki*, Krwotok siatkówkowy, Retinopatia miażdżycowa, Zaburzenia siatkówki, Jaskra, Ubytki pola widzenia, Widzenie podwójne, Zmniejszona ostrość widzenia, Krótkowzroczność, Niedomoga widzenia, Zmętnienie ciała szklстого, Zaburzenie tęczówki, Rozszerzenie żrenicy, Widzenie obwódek wokół źródeł światła (ang. <i>halo vision</i>), Obrzęk oka, Obrzmienie oka, Zaburzenia oka, Przekrwienie spojówek, Podrażnienie oka, Nieprawidłowe odczucia we wnętrzu oka, Obrzęk powieki, Odbarwienie twardówki
Zaburzenia ucha i błędniaka			Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, Szum w uszach	Utrata słuchu
Zaburzenia serca			Tachykardia, Kołatania serca	Nagła śmierć sercowa*, Zawał mięśnia sercowego, Arytmia komorowa*,

				Migotanie przedsionków, Niestabilna dławica
Zaburzenia naczyniowe		Nagłe zaczerwienienia twarzy, Uderzenia gorąca	Nadciśnienie tętnicze, Niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Uczucie zatkanego nosa	Krwawienie z nosa, Zatkanie zatok	Uczucie ucisku w gardle, Obrzęk nosa, Suchość nosa
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, Niestrawność	Choroba refluksowa przełyku, Wymioty, Ból w górnej części jamy brzusznej, Suchość w jamie ustnej	Niedoczulica jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka	Zespół Stevensa-Johnsona (ang. <i>Stevens Johnson Syndrome</i> , SJS)*, Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka(ang. <i>Toxic Epidermal Necrolysis</i> , TEN)*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból mięśni, Ból w kończynie	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwiomocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Krwawienie z prącia, Priapizm*, Krwawa sperma, Nasilona erekcja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Ból w klatce piersiowej, Zmęczenie, Uczucie gorąca	Drażliwość
Badania diagnostyczne			Przyspieszona akcja serca	

* Zgłaszane po wprowadzeniu syldenafile do obrotu.

** Zaburzenia widzenia kolorów: chloropsja (widzenie na zielono), chromatopsja, cjanopsja (widzenie na niebiesko), erytropksja (widzenie na czerwono), ksantopsja (widzenie na żółto).

*** Zaburzenia łzawienia: zespół suchego oka, zaburzenia łzawienia, 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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. Sylденаfil 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

Sylденаfil 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.

Sylденаfil jest silnym, selektywnym inhibitorem swoistej dla cGMP fosfodiesterazy typu 5 (PDE5) w ciałach jamistych, gdzie PDE5 jest odpowiedzialna za rozkład cGMP. Sylденаfil wywołuje erekcję poprzez swoje działanie obwodowe. Sylденаfil 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 sztywności 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 znamiennych 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 syldenafile zdrowym ochotnikom nie stwierdzono zmian w ruchliwości i morfologii plemników (patrz punkt 4.6).

Dalsze informacje z badań klinicznych

W badaniach klinicznych syldenafil 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, w których zastosowano stałą dawkę 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 syldenafile była mała i zbliżona do obserwowanej w grupie placebo.

Biorąc pod uwagę wyniki wszystkich badań klinicznych, odsetek pacjentów zgłaszających poprawę po zastosowaniu syldenafile 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 syldenafile utrzymywały się na niezmiennym poziomie.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego syldenafil 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

Syldenafil 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_{max} syldenafile zwiększają się proporcjonalnie do dawki.

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

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji syldenafile 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 syldenafile w osoczu wynosi około 440 ng/ml (C_v 40%). Ponieważ syldenafil i jego główny krążący N-demetylo metabolit wiążą się z białkami osocza w 96%, średnie maksymalne stężenie wolnej postaci syldenafile 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

Syldenafile 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. Syldenafile, zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym, wydany 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 (≥ 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 wynosiło 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 $C_{\max}$ N-demetylo metabolitu zwiększały się o, odpowiednio, 126% i 73%. Jednakże z uwagi na dużą zmienność osobniczą, różnice te nie okazały się statystycznie istotne. U ochotników z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) klirens syldenafile był zmniejszony, co powodowało zwiększenie średnich wartości AUC i $C_{\max}$ syldenafile o, odpowiednio, 100% i 88% w porównaniu do ochotników w tym samym wieku bez zaburzenia czynności nerek. Ponadto znacząco zwiększone były wartości AUC (o 200%) i $C_{\max}$ (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 $C_{\max}$ (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 zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa

Otoczka:

Hypromeloza (typ 2910)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000
Talk
Indygokarmin, lak glinowy (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku:

Xirect Forte, 50 mg, wielkość opakowań: 1 lub 4 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26042

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.10.2020

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

27.01.2025