

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VIAGRA CONNECT MAX, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera cytrynian syldenafilu w ilości równoważnej 50 mg syldenafilu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki o mocy 50 mg zawiera 1,7 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Niebieskie tabletki w kształcie zaokrąglonego rombu o wymiarach 11,2 mm × 8,1 mm, z napisem „V” po jednej stronie i „50” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy VIAGRA CONNECT MAX jest wskazany do stosowania u dorosłych mężczyzn z zaburzeniami erekcji, czyli niezdolnością uzyskania lub utrzymania erekcji prącia wystarczającej do satysfakcjonującej aktywności seksualnej.

Do skutecznego działania produktu leczniczego VIAGRA CONNECT MAX konieczna jest stymulacja seksualna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dorosłych

Dawką zalecaną jest jedna tabletki o mocy 50 mg, którą należy przyjąć, popijając wodą, około godzinę przed planowaną aktywnością seksualną.

Maksymalna zalecana częstość przyjmowania produktu leczniczego to raz na dobę. W przypadku przyjęcia produktu leczniczego VIAGRA CONNECT MAX z posiłkiem początek działania może być opóźniony w porównaniu do przyjęcia go na czczo (patrz punkt 5.2).

Pacjenta należy poinformować, że zanim będzie w stanie uzyskać erekcję prącia wystarczającą do podjęcia aktywności seksualnej, będzie musiał wpieryw przyjąć produkt leczniczy VIAGRA CONNECT MAX kilka razy w różnych okolicznościach (maksymalnie jedną tabletkę o mocy 50 mg na dobę). Pacjenta należy też poinformować, że jeśli po kilku próbach przyjmowania produktu w różnych okolicznościach nadal nie będzie w stanie uzyskać erekcji prącia wystarczającej do podjęcia satysfakcjonującej aktywności seksualnej, powinien on wówczas skonsultować się z lekarzem.

W zależności od wyniku, dokonanej przez lekarza, oceny skuteczności i tolerancji dawkę można zwiększyć do 100 mg lub zmniejszyć do 25 mg. Maksymalna dawka zalecana to 100 mg.

Szczególne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) modyfikowanie dawkowania nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek modyfikowanie dawkowania nie jest konieczne. Ze względu na to, że w ciężkich zaburzeniach czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) klirens syldenafilu jest zmniejszony, u takich osób przed przyjęciem produktu leczniczego VIAGRA CONNECT MAX lekarz powinien rozważyć modyfikację dawkowania, gdyż w ich przypadku bardziej odpowiednią dawką leku może być tabletko o mocy 25 mg (dalsze informacje — patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z zaburzeniami czynności wątroby (np. z marskością wątroby) klirens syldenafilu jest zmniejszony. U osób z rozpoznaniem łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby bardziej odpowiednią dawką leku może być tabletko o mocy 25 mg (dalsze informacje — patrz punkt 4.4). Bezpieczeństwa stosowania syldenafilu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w związku z tym stosowanie go w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy VIAGRA CONNECT MAX nie jest wskazany do stosowania u osób w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze

Analiza farmakokinetyczna danych z badań klinicznych wykazała zmniejszony klirens syldenafilu podawanego łącznie z inhibitorami CYP3A4 (np. rytonawirem, ketokonazolem, itrakonazolem, erytromycyną, cymetydyną).

Z wyjątkiem rytonawiru, którego jednoczesne stosowanie z syldenafilem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), u osób przyjmujących jednocześnie inhibitory CYP3A4 bardziej odpowiednią dawką leku może być tabletko o mocy 25 mg (dalsze informacje — patrz punkt 4.4).

Aby zminimalizować możliwość wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego u pacjentów otrzymujących alfa-adrenolityki (np. alfuzosynę, doksazosynę lub tamsulozynę), przed rozpoczęciem stosowania syldenafilu, należy poczekać na ustabilizowanie stanu pacjenta po zastosowaniu wybranego alfa-adrenolityku. U pacjentów przyjmujących alfa-adrenolityki bardziej odpowiednią dawką leku może być tabletko o mocy 25 mg (dalsze informacje — 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.

Zgodnie z poznanym już wcześniej wpływem syldenafilu na szlak metaboliczny zależny od tlenku azotu i cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) (patrz punkt 5.1) wykazano, że syldenafil nasila działanie hipotensyjne azotanów i w związku z tym jego równoczesne podawanie

z substancjami uwalniającymi tlenek azotu (np. azotynem amylu) lub azotanami w dowolnej postaci jest przeciwwskazane.

Stosowanie produktu leczniczego VIAGRA CONNECT MAX z rytonawirem (silnym inhibitorem cytochromu P450) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

Stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), w tym syldenafilu, z substancjami pobudzającymi cyklazę guanylanową, np. riocyguatem, jest przeciwwskazane, gdyż może prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).

Substancji używanych w leczeniu zaburzeń erekcji, w tym syldenafilu, nie należy stosować u mężczyzn, u których podejmowanie aktywności seksualnej może nie być wskazane. Do grupy tej należą pacjenci z ciężkimi chorobami układu krążenia, np. niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego lub udarem mózgu (w ciągu ostatnich 6 miesięcy), niestabilną dławicą piersiową lub ciężką niewydolnością serca.

Syldenafilu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, niedociśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze poniżej 90/50 mm Hg) oraz stwierdzonymi dziedzicznymi chorobami zwyrodnieniowymi siatkówki, np. *retinitis pigmentosa* (gdyż u niektórych pacjentów z tą chorobą występują genetyczne zaburzenia fosfodiesteraz siatkówkowych). Powyższe zalecenia podyktowane są tym, że we wspomnianych podgrupach pacjentów syldenafil nie został przebadany pod kątem bezpieczeństwa stosowania i w związku z tym jest on u nich przeciwwskazany.

Syldenafil jest przeciwwskazany u pacjentów, u których doszło do utraty wzroku w jednym oku z powodu niezwiązanej z zapaleniem tętnic przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION, ang. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*) — bez względu na to, czy epizod ten miał związek z wcześniejszą ekspozycją na inhibitory PDE5 (patrz punkt 4.4).

Produktu leczniczego VIAGRA CONNECT MAX nie należy stosować u pacjentów z deformacjami anatomicznymi prącia (np. skrzywieniem prącia, zwłóknieniem ciał jamistych lub chorobą Peyroniego).

Produkt leczniczy VIAGRA CONNECT MAX nie jest wskazany do stosowania przez kobiety.

Produkt nie jest wskazany do stosowania przez mężczyzn bez zaburzeń erekcji.

Produkt ten nie jest wskazany do stosowania przez mężczyzn w wieku poniżej 18 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed zastosowaniem leczenia farmakologicznego pacjent powinien skorzystać z listy kontrolnej dołączonej do opakowania w celu oceny, czy stosowanie przez niego produktu leczniczego jest właściwe.

Z zaburzeniami erekcji może być związany szereg schorzeń, które się do nich przyczyniają, np. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia lub choroby układu krążenia. Każdemu mężczyźnie z zaburzeniami erekcji należy zatem zalecić konsultację z lekarzem w ciągu 6 miesięcy w celu oceny klinicznej potencjalnych schorzeń powodujących zaburzenia erekcji oraz czynników ryzyka z nią związanych. Pacjenta należy poinformować, że powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy zaburzeń erekcji nie ulegną złagodzeniu po kilku kolejnych próbach podjęcia aktywności seksualnej po przyjęciu produktu leczniczego VIAGRA CONNECT MAX lub jeśli zaburzenia erekcji nasiliły się.

Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

Należy wziąć pod uwagę stan układu krążenia pacjenta przed rozpoczęciem leczenia, ponieważ z aktywnością seksualną wiąże się pewne ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca.

Nie zaleca się stosowania substancji używanych do leczenia zaburzeń erekcji, w tym syldenafile, u mężczyzn, u których aktywność fizyczna o małej lub umiarkowanej intensywności, np. 20-minutowy szybki chód lub wejście na 2 piętro, wywołuje silną duszność lub ból w klatce piersiowej.

Do grupy niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z aktywnością seksualną zalicza się: pacjentów, u których przeprowadzono skuteczną rewaskularyzację (np. pomostowanie aortalno-wieńcowe, stentowanie lub angioplastykę), pacjentów z bezobjawowym, prawidłowo leczonym nadciśnieniem tętniczym oraz pacjentów z łagodnymi wadami zastawkowymi serca. Pacjenci ci mogą kwalifikować się do leczenia tym produktem leczniczym, ale przed wznowieniem aktywności seksualnej i przed przepisaniem sildenafilu lekarz powinien ocenić, czy pacjent może być podatny na działanie rozszerzające naczynia, szczególnie w czasie aktywności seksualnej.

Pacjentom, u których rozpoznano następujące schorzenia, należy polecić ponowne skonsultowanie się z lekarzem przed wznowieniem aktywności seksualnej: źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, umiarkowana lub ciężka wada zastawkowa serca, dysfunkcja lewej komory, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu i inne rodzaje kardiomiopatii lub istotne klinicznie arytmie.

Syldenafil wykazuje właściwości rozszerzające naczynia i wywołuje łagodne i przemijające spadki ciśnienia tętniczego (patrz punkt 5.1). Do grupy pacjentów o zwiększonej podatności na substancje rozszerzające naczynia należą pacjenci, u których stwierdzono zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aortalnej) oraz pacjenci z rzadko występującym zespołem o nazwie „zanik wieloukładowy” objawiającym się ciężkim upośledzeniem kontroli ciśnienia tętniczego przez autonomiczny układ nerwowy.

Syldenafil nasila działanie hipotensyjne azotanów (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu syldenafile do obrotu opisywano ciężkie działania niepożądane dotyczące układu krążenia, dla których wykazano związek czasowy z przyjęciem syldenafile, w tym zawał mięśnia sercowego, niestabilną dławicę piersiową, nagłą śmierć sercową, arytmie komorowe, krwotok naczyniowo-mózgowy, przemijający napad niedokrwienności mózgu, niedociśnienie tętnicze i nadciśnienie tętnicze. U większości tych pacjentów stwierdzono już wcześniej czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowego. Wiele z tych działań wystąpiło w trakcie stosunku płciowego lub zaraz po jego zakończeniu, część natomiast miała miejsce niedługo po przyjęciu syldenafile, zanim doszło do stosunku. Nie jest możliwe ustalenie, czy wspomniane działania były bezpośrednio związane z tymi czy też z innymi czynnikami.

Priapizm

U pacjentów ze schorzeniami predysponującymi do wystąpienia priapizmu (np. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi lub białaczka), zastosowanie substancji używanych w leczeniu zaburzeń erekcji, w tym syldenafile powinno odbywać się ostrożnie i tylko po wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Po wprowadzeniu syldenafile do obrotu opisywano sporadyczne przypadki przedłużającej się erekcji i priapizmu. Jeśli erekcja będzie utrzymywała się dłużej niż 4 godziny, pacjent powinien niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Jeśli leczenie priapizmu nie zostanie podjęte niezwłocznie, może dojść do uszkodzenia tkanek prącia i trwałej utraty potencji.

Stosowanie w skojarzeniu z innymi substancjami używanymi w leczeniu zaburzeń erekcji

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności skojarzonego leczenia syldenafilem i innymi substancjami używanymi w leczeniu zaburzeń erekcji. Nie zaleca się zatem ich jednoczesnego stosowania.

Wpływ na wzrok

Spontanicznie zgłaszano przypadki zaburzeń widzenia po zastosowaniu syldenafilu i innych inhibitorów PDE5 (patrz punkt 4.8). Przypadki rzadko występującego schorzenia, niezwiązanej z zapaleniem tętnic przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego, pochodziły ze zgłoszeń spontanicznych i badań obserwacyjnych w związku z przyjmowaniem syldenafilu i innych inhibitorów PDE5 (patrz punkt 4.8). Należy zalecić pacjentowi, aby w przypadku nagłego wystąpienia zaburzeń widzenia natychmiast przerwał przyjmowanie produktu leczniczego VIAGRA CONNECT MAX i skonsultował się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorami CYP3A4

Analiza farmakokinetyczna danych pochodzących z badań klinicznych wykazała, że klirens syldenafilu podawanego jednocześnie z inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem, itraconazolem, erytromycyną, cymetydyną) jest zmniejszony. Mimo, że u tych pacjentów nie zaobserwowano zwiększonej częstości występowania zdarzeń niepożądanych, to należy rozważyć zmianę dawkowania produktu leczniczego VIAGRA CONNECT MAX, gdyż w ich przypadku bardziej odpowiednią dawką leku może być tabletką o mocy 25 mg (dalsze informacje — patrz punkt 4.5).

Stosowanie w skojarzeniu z alfa-adrenolitykami

W przypadku podawania syldenafilu pacjentom przyjmującym alfa-adrenolityk zaleca się zachowanie ostrożności, gdyż u niewielkiej liczby podatnych pacjentów jednoczesne podawanie tych substancji czynnych może prowadzić do niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5). Największe prawdopodobieństwo wystąpienia tego działania obserwuje się w ciągu pierwszych 4 godzin po przyjęciu syldenafilu. Przed rozpoczęciem stosowania syldenafilu należy najpierw stabilizować pacjenta hemodynamicznie, aby zminimalizować możliwość wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego. U pacjentów przyjmujących alfa-adrenolityki lekarz powinien rozważyć zmianę dawkowania produktu leczniczego VIAGRA CONNECT MAX, gdyż w ich przypadku bardziej odpowiednią dawką leku może być tabletką o mocy 25 mg. W przypadku wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego pacjent powinien przerwać przyjmowanie tego produktu leczniczego i zwrócić się do lekarza w celu uzyskania porady na temat dalszego sposobu postępowania.

Wpływ na występowanie krwawień

Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich płytkach krwi wykazały, że syldenafil nasila działanie przeciwagregacyjne nitroprusydku sodu. Brak jest informacji na temat bezpieczeństwa stosowania syldenafilu u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub czynną chorobą wrzodową. W związku z tym u tych pacjentów syldenafil nie jest zalecany i powinien być podawany wyłącznie po rozważeniu możliwych korzyści i zagrożeń.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby bardziej odpowiednią dawką leku może być tabletką o mocy 25 mg (dalsze informacje — patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) bardziej odpowiednią dawką leku może być tabletką o mocy 25 mg (dalsze informacje - patrz punkty 4.2 i 5.2).

Laktoza

Otoczka tabletki zawiera laktozę. Produkt leczniczy VIAGRA CONNECT MAX nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę. Pacjentów będących na diecie niskosodowej można poinformować, że ten produkt leczniczy jest zasadniczo „wolny od sodu”.

Stosowanie z alkoholem

Picie nadmiernych ilości alkoholu może przejściowo zaburzać zdolność uzyskania erekcji. Należy zalecić pacjentowi, aby przed podjęciem aktywności seksualnej nie pił dużych ilości alkoholu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na syldenafil

Badania in vitro

Syldenafil metabolizowany jest głównie przez izoenzym 3A4 (główny szlak) i izoenzym 2C9 (poboczny szlak) cytochromu P450 (CYP). Inhibitory tych izoenzymów mogą w związku z tym zmniejszać klirens syldenafilu, a ich induktory go zwiększać.

Badania in vivo

Analiza farmakokinetyczna danych pochodzących z badań klinicznych wykazała, że klirens syldenafilu podawanego jednocześnie z inhibitorami CYP3A4 (np. rytonawirem, ketokonazolem, itrakonazolem, erytromycyną, cymetydyną) jest zmniejszony. Mimo, że nie zaobserwowano zwiększonej częstości występowania zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem rytonawiru, którego jednoczesne stosowanie z syldenafilem jest przeciwwskazane, to u takich osób należy rozważyć zmianę dawkowania, gdyż w ich przypadku bardziej odpowiednią dawką leku może być tabletkę o mocy 25 mg.

W przypadku stosowania rytonawiru (inhibitor proteazy HIV o silnym działaniu hamującym cytochrom P450) w dawce 500 mg dwa razy na dobę, po ustaleniu się we krwi stanu stacjonarnego, po podaniu syldenafilu (w dawce jednorazowej wynoszącej 100 mg), stwierdzono zwiększenie C_{max} syldenafilu o 300% (4 razy) i zwiększenie AUC syldenafilu w osoczu o 1000% (11 razy). Po 24 godzinach stężenie syldenafilu w osoczu nadal wynosiło około 200 ng/ml, podczas gdy w przypadku podania syldenafilu bez rytonawiru jego stężenie w tym punkcie czasowym wynosiło około 5 ng/ml. Potwierdza to silny wpływ rytonawiru na szeroki zakres substratów cytochromu P450. Syldenafil nie wpływał na farmakokinetykę rytonawiru. Na podstawie tych wyników badań farmakokinetycznych należy stwierdzić, że syldenafilu nie należy stosować jednocześnie z rytonawirem (patrz punkt 4.3).

W przypadku stosowania sakwinawiru (inhibitor proteazy HIV o działaniu hamującym CYP3A4) w dawce 1200 mg trzy razy na dobę, po ustaleniu się we krwi stanu stacjonarnego, po podaniu syldenafilu (w dawce jednorazowej wynoszącej 100 mg), stwierdzono zwiększenie C_{max} syldenafilu o 140% i zwiększenie AUC syldenafilu o 210%. Syldenafil nie wpływał na farmakokinetykę sakwinawiru (patrz punkt 4.2). Można oczekiwać, że silniejsze inhibitory CYP3A4, np. ketokonazol i itrakonazol, wywierają silniejszy wpływ.

W przypadku stosowania erytromycyny (swoisty inhibitor CYP3A4) w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez 5 dni, po ustaleniu się we krwi stanu stacjonarnego, po podaniu syldenafilu w dawce jednorazowej wynoszącej 100 mg, stwierdzono zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji (AUC) na syldenafil o 182%. U zdrowych ochotników płci męskiej nie stwierdzono wpływu azytromycyny (podawanej w dawce 500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC, C_{max} , t_{max} , stałą eliminacji i następnie na okres półtrwania syldenafilu i jego głównego metabolitu obecnego w krążeniu. Cymetydyna (800 mg), inhibitor cytochromu P450 i nieswoisty inhibitor CYP3A4, powodowała zwiększenie stężenia syldenafilu w osoczu o 56%, w przypadku stosowania jej jednocześnie z syldenafilem (50 mg) u zdrowych ochotników.

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

Jednorazowe dawki leków zobojętniających kwas żołądkowy (wodorotlenek magnezu + wodorotlenek glinu) nie wpływały na biodostępność syldenafilu.

Mimo, że nie przeprowadzono swoistych badań interakcji dla wszystkich produktów leczniczych, analiza farmakokinetyczna nie wykazała żadnego wpływu na farmakokinetykę syldenafilu, produktów należących do następujących grup: inhibitorów CYP2C9 (np. tolbutamidu, warfaryny, fenytoiny), inhibitorów CYP2D6 (np. wybiórczych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych), diuretyków tiazydowych i ich pochodnych, diuretyków pętlowych i oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów wapnia, beta-adrenolityków lub induktorów cytochromu P450 (np. ryfampicyny, barbituranów). W badaniu z udziałem zdrowych ochotników stosowanie należącego do antagonistów endoteliny, bozentanu, [induktora (umiarkowanego) CYP3A4, CYP2C9 i prawdopodobnie CYP2C19] w dawce 125 mg dwa razy na dobę, po ustaleniu się we krwi stanu stacjonarnego, jednocześnie z syldenafilem w dawce 80 mg trzy razy na dobę, również po ustaleniu się we krwi stanu stacjonarnego, prowadziło do zmniejszenia AUC syldenafilu o 62,6% i zmniejszenia C_{max} syldenafilu o 55,4%. Można się zatem spodziewać, że stosowanie silnych induktorów CYP3A4, np. ryfampicyny, jednocześnie z syldenafilem będzie powodowało większe zmniejszenie stężenia syldenafilu w osoczu.

Nikorandyl to związek hybrydowy złożony z aktywatora kanału potasowego i azotanu. Związek ten ze względu na zawartość azotanu może wchodzić w 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 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Ze względu na to, że po podaniu 100 mg syldenafilu jego stężenie w osoczu osiąga maksymalnie około $1 \mu M$, jest mało prawdopodobne, aby produkt leczniczy VIAGRA CONNECT MAX zmieniał klirens substratów tych izoenzymów.

Brak jest danych na temat interakcji syldenafilu z nieswoistymi inhibitorami fosfodiesterazy, np. teofiliną czy dipirydamolem.

Badania in vivo

Zgodnie z poznanym już wcześniej wpływem syldenafilu na szlak metaboliczny zależny od tlenku azotu i cGMP (patrz punkt 5.1) wykazano, że syldenafil nasila działanie hipotensyjne azotanów i w związku z tym jego jednoczesne podawanie z substancjami uwalniającymi tlenek azotu lub azotanami w dowolnej postaci jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W badaniach przedklinicznych wykazano addytywne działanie hipotensyjne inhibitorów PDE5 stosowanych jednocześnie z riocyguatem. W badaniach klinicznych wykazano, że riocyguat nasila efekt hipotensyjny inhibitorów PDE5. Nie ma żadnych dowodów korzystnego wpływu klinicznego wspomnianego połączenia substancji czynnych w badanej populacji. Stosowanie riocyguatu jednocześnie z inhibitorami PDE5, w tym z syldenafilem, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Podawanie syldenafilu pacjentom przyjmującym alfa-adrenolityki może prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego u niewielkiej liczby podatnych osób. Największe prawdopodobieństwo wystąpienia tego działania obserwuje się w ciągu pierwszych 4 godzin po przyjęciu syldenafilu (patrz punkty 4.2 i 4.4). W trzech badaniach swoistych interakcji lek-lek należąca do alfa-adrenolityków doksazosyna (w dawkach 4 mg i 8 mg) i syldenafil (w dawkach 25 mg, 50 mg lub 100 mg) podawane były łącznie pacjentom z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego po ustabilizowaniu się stężenia doksazosyny we krwi. W tych populacjach badanych stwierdzono średnie wartości dodatkowego obniżenia ciśnienia tętniczego mierzonego w pozycji leżącej wynoszące 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg

i 8/4 mm Hg oraz średnie wartości dodatkowego obniżenia ciśnienia tętniczego mierzonego w pozycji stojącej wynoszące, odpowiednio, 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg i 4/5 mm Hg. W przypadku jednoczesnego stosowania syldenafilu i doksazosyny, po ustabilizowaniu się stężenia doksazosyny we krwi, stwierdzono nieliczne przypadki występowania objawów niedociśnienia ortostatycznego. Objawy te obejmowały zawroty głowy i uczucie zbliżającego się omdlenia, jednak w żadnym przypadku nie doszło do omdlenia.

Nie stwierdzono żadnych istotnych interakcji, w przypadku syldenafilu (50 mg) podawanego jednocześnie z tolbutamidem (250 mg) lub warfaryną (40 mg), czyli substancjami metabolizowanymi przez CYP2C9.

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

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

W badaniach z zastosowaniem następujących grup leków: diuretyków, beta-blokerów, inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny II, leków hipotensyjnych rozszerzających naczynia i działających ośrodkowo, leków blokujących neurony adrenergiczne, antagonistów wapnia i alfa-adrenolityków, nie stwierdzono żadnych różnic w profilu działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących syldenafil w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo. W badaniu interakcji swoistych, w przypadku syldenafilu (100 mg) stosowanego jednocześnie z amlodypiną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, stwierdzono dodatkowe obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego mierzonego w pozycji leżącej o 8 mm Hg. Odpowiadające temu dodatkowe obniżenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego mierzonego w pozycji leżącej wyniosło 7 mm Hg. Wartości dodatkowego obniżenia ciśnienia krwi były podobne do obserwowanych po podaniu zdrowym ochotnikom samego syldenafilu (patrz punkt 5.1).

Syldenafil (100 mg) nie wpływał na farmakokinetykę w stanie stacjonarnym 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) prowadził do zwiększenia AUC bozentanu o 49,8% i C_{max} bozentanu o 42% (125 mg dwa razy na dobę).

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy VIAGRA CONNECT MAX nie jest wskazany do stosowania przez kobiety.

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

W badaniach nad rozrodczością przeprowadzonych na szczurach i królikach nie stwierdzono działań niepożądanych w tym zakresie po podaniu doustnym syldenafilu.

Po jednorazowym podaniu doustnym dawki 100 mg syldenafilu zdrowym ochotnikom nie stwierdzono wpływu na ruchliwość i morfologię plemników (patrz punkt 5.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na obserwowane w badaniach klinicznych zawroty głowy i zaburzenia widzenia, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na ten produkt leczniczy, zanim będą prowadzili pojazd lub obsługiwali maszyny.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Viagra oparto na danych uzyskanych u ponad 9000 pacjentów w ponad 70 badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących sylденаfil były: ból głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, niestrawność, zatłakany nos, zawroty głowy, nudności, uderzenia gorąca, zaburzenia widzenia, widzenie na niebiesko oraz nieostre widzenie.

Dane o działaniach niepożądanych zgromadzone po wprowadzeniu tego 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 stwierdzone w badaniach klinicznych częściej niż u pacjentów przyjmujących placebo. Działania te pogrupowano ze względu na klasyfikację układów i narządów, i częstości ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$). Działania niepożądane w obrębie każdej kategorii częstości wymieniono w kolejności od najpoważniejszych.

Tabela 1. Działania niepożądane istotne z medycznego punktu widzenia stwierdzone w badaniach klinicznych częściej niż u pacjentów przyjmujących placebo oraz działania niepożądane istotne z medycznego punktu widzenia stwierdzone w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Nieżyt nosa	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Senność, niedoczulica	Udar naczyniowy mózgu, przemijający napad niedokrwienia mózgu, drgawki*, drgawki nawracające*, omdlenie

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia barwnego**, zaburzenia widzenia, nieostre widzenie	Zaburzenia wydzielania łez***, ból oczu, światłowstręt, fotopsja, przekrwienie oka, jaskrawe widzenie, zapalenie spojówki	Przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego niezwiązana z zapaleniem tętnic (NAION)*, zamknięcie naczyń siatkówki*, krwotok siatkówkowy, retinopatia miażdżycowa, zaburzenia siatkówki, jaskra, ubytki pola widzenia, widzenie podwójne, zmniejszenie ostrości widzenia, krótkowzroczność, zmęczenie oczu, zmętnienie ciała szklistego, zaburzenia tęczówki, rozszerzenie źrenicy, widzenie obwódek 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
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum w uszach	Utrata słuchu
Zaburzenia serca			Tachykardia, kołatanie serca	Nagła śmierć sercowa*, zawał mięśnia sercowego, arytmia komorowa*, migotanie przedsionków, niestabilna dławica piersiowa

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbęd często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
Zaburzenia naczyniowe		Nagłe zaczerwienienie twarzy, uderzenie gorąca	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Obrzęk i przekrwienie błon śluzowych jamy nosowej	Krwawienie z nosa, obrzęk i przekrwienie błon śluzowych zatok przynosowych	Uczucie ściskania w gardle, obrzęk błony śluzowej nosa, suchość błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, dyspepsja	Choroba refluksowa przełyku, wymioty, ból w nadbrzuszu, suchość w jamie ustnej	Niedoczulica jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka	Zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. <i>Stevens-Johnson syndrome</i>)*, toksyczna nekroliza naskórka (TEN, ang. <i>toxic epidermal necrolysis</i>)*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Bóle mięśni, bóle kończyn	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwimocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Krwawienie z prącia, priapizm*, obecność krwi w nasieniu, nasiloną erekcja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, uczucie gorąca	Drażliwość
Badania diagnostyczne			Przyspieszona częstość akcji serca	

*) działania niepożądane zgłaszane wyłącznie w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

***) zaburzenia widzenia barw: chloropsja (widzenie na zielono), chromatopsja, cyjanopsja (widzenie na niebiesko), erytropopsja (widzenie na czerwono) i ksantopsja (widzenie na żółto)

***) zaburzenia wydzielania łez: zespół suchego oka, zaburzone wydzielanie łez i wzmożone wydzielanie łez

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego lub podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników, którym jednorazowo podawano dawki sięgające 800 mg, działania niepożądane były podobne do działań stwierdzanych po podaniu mniejszych dawek, choć występowały one częściej i były bardziej nasilone. Zastosowanie dawki 200 mg nie zwiększało skuteczności, powodowało natomiast zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych (ból głowy, nagłego zaczerwienienia twarzy, zawrotów głowy, dyspepsji, zatkania nosa, zaburzeń widzenia).

W przypadkach przedawkowania należy, stosownie do sytuacji, stosować standardowe leczenie objawowe. Sylденаfil silnie wiąże się z białkami osocza i nie ulega eliminacji z moczem i w związku z tym, nie należy spodziewać się, że dializa przyspieszy jego usuwanie z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne, leki stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji, kod ATC: G04B E03.

Mechanizm działania

Sylденаfil podawany jest doustnie i jest stosowany w leczeniu zaburzeń erekcji. W naturalnych warunkach, czyli w wyniku stymulacji seksualnej, przywraca on u pacjentów z zaburzeniami wzdrodu prawidłową erekcję poprzez zwiększanie dopływu krwi do prącia.

Fizjologiczny mechanizm odpowiedzialny za erekcję prącia polega na uwalnianiu tlenu azotu (NO) w ciałach jamistych podczas stymulacji seksualnej. Uwolniony w ten sposób tlenek azotu pobudza enzym o nazwie cyklaza guanylanowa, wskutek czego dochodzi do zwiększenia stężenia cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP), który wywołuje rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych pozwalający na napływ do ich wnętrza krwi.

Sylденаfil to silny i wybiórczy inhibitor swoistej wobec cGMP fosfodiesterazy typu 5 (PDE5) w ciałach jamistych, w których enzym ten jest odpowiedzialny za rozkład cGMP. Sylденаfil wywołuje erekcję poprzez działanie obwodowe. Sylденаfil nie wywiera bezpośredniego działania zwiotczającego na izolowane ludzkie ciała jamiste, lecz znacznie nasila rozkurczający wpływ tlenu azotu na tę tkankę. Kiedy dochodzi do aktywacji szlaku metabolicznego zależnego od NO i cGMP, tak jak ma to miejsce przy stymulacji seksualnej, wówczas w wyniku zahamowania aktywności PDE5

przez sildenafil dochodzi do zwiększenia stężenia cGMP w ciałach jamistych. Zatem dla uzyskania przez sildenafil zamierzonych korzystnych efektów farmakologicznych konieczna jest stymulacja seksualna.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach *in vitro* wykazano, że sildenafil w sposób wybiórczy wpływa na fosfodiesterazę typu 5, która bierze udział w mechanizmie erekcji. Wpływ ten jest silniejszy niż na którykolwiek z pozostałych znanych typów fosfodiesteraz. Sildenafil wykazuje 10-krotnie większą wybiórczość wobec PDE5 niż wobec PDE6, fosfodiesterazy, która bierze udział w przekazywaniu bodźców świetlnych w siatkówce. Przy dawce 100 mg sildenafil wykazuje 80-krotnie większą wybiórczość wobec PDE5 niż wobec PDE1 oraz ponad 700-krotnie większą wybiórczość wobec PDE5 niż wobec fosfodiesteraz typu 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. Sildenafil wykazuje w szczególności ponad 4000-krotnie większą wybiórczość wobec PDE5 niż wobec PDE3, czyli izoformy fosfodiesterazy swoistej dla cAMP, która uczestniczy w kontrolowaniu kurczliwości mięśnia sercowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono specjalnie zaprojektowane badanie w celu ustalenia przedziału czasowego, w jakim sildenafil może wywoływać erekcję w odpowiedzi na stymulację seksualną. W badaniu z zastosowaniem pletyzmografii prącia (RigiScan) wykonywanej u pacjentów po podaniu sildenafilu w dawce 50 mg na czczo, mediana czasu do uzyskania erekcji o sztywności 60% (wystarczającej do odbycia stosunku płciowego) wyniosła 25 minut (zakres od 12 do 37 minut).

Sildenafil wywoływał łagodne i przemijające spadki ciśnienia tętniczego, które w większości przypadków nie przekładały się na objawy kliniczne. Średnie maksymalne obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego mierzonego w pozycji leżącej po podaniu doustnym 100 mg sildenafilu wyniosło 8,4 mm Hg. Odpowiadająca temu zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego mierzonego w pozycji leżącej wyniosła 5,5 mm Hg. Opisane spadki ciśnienia tętniczego wynikają z właściwości rozszerzających naczynia krwionośne sildenafilu, których podłożem jest prawdopodobnie zwiększone stężenie cGMP w mięśniówce gładkiej naczyń. Sildenafil podawany zdrowym ochotnikom w jednorazowych dawkach doustnych sięgających 100 mg nie wywoływał istotnych klinicznie zmian w EKG.

W badaniu oceniającym działanie hemodynamiczne sildenafilu w jednorazowej dawce doustnej wynoszącej 100 mg podanej 14 pacjentom z ciężką chorobą niedokrwienną serca (zwięźnienie >70% co najmniej jednej tętnicy wieńcowej) średnie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w spoczynku obniżyły 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 i nie upośledzał przepływu krwi przez zwięźnione tętnice wieńcowe.

W badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo poddano próbie wysiłkowej 144 pacjentów z zaburzeniami erekcji i przewlekłą stabilną dławicą piersiową, którzy regularnie przyjmowali leki przeciwko dławicy piersiowej (z wyjątkiem azotanów). Wyniki badania nie wykazały istotnych klinicznie różnic w zakresie czasu do wystąpienia objawów dławicowych nakazujących przerwanie próby wysiłkowej po przyjęciu dawki 100 mg między pacjentami przyjmującymi sildenafil i placebo.

U niektórych pacjentów stwierdzono łagodne i przemijające utrudnienie w rozróżnianiu barw (niebieski/zielony) w teście Farnswortha-Munsella 100 po godzinie od przyjęcia dawki 100 mg, przy czym po dwóch godzinach od przyjęcia sildenafilu zmian tych już nie stwierdzano. Prawdopodobny mechanizm leżący u podłoża opisanych wyżej zmian w rozróżnianiu barw związany jest z hamowaniem aktywności PDE6 biorącej udział w przenoszeniu bodźców świetlnych w siatkówce. Sildenafil nie wpływa na ostrość wzroku ani wrażliwość na kontrast. W małym badaniu klinicznym (n = 9) z grupą kontrolną otrzymującą placebo u pacjentów z udokumentowanym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem we wczesnym stadium, sildenafil (w dawce jednorazowej wynoszącej

100 mg) nie powodował istotnych zmian w wynikach przeprowadzanych badań wzroku (ostrość wzroku, badanie z użyciem siatki Amslera, test rozróżniania barw symulujący sygnalizację świetlną, perymetria Humphrey'a, badanie wrażliwości na olśnienie).

Po jednorazowym podaniu doustnym pojedynczej dawki 100 mg syldenafilem zdrowym ochotnikom nie stwierdzono wpływu na ruchliwość i morfologię plemników (patrz punkt 4.6).

Dalsze informacje na temat przeprowadzonych badań klinicznych

Syldenafil (w dawkach od 25 mg do 100 mg) został podany w ramach badań klinicznych ponad 8000 pacjentom w wieku od 19 do 87 lat. W badaniach tych reprezentowane były następujące grupy pacjentów: osoby w podeszłym wieku (19,9%), pacjenci z nadciśnieniem tętniczym (30,9%), cukrzycą (20,3%), chorobą niedokrwienną serca (5,8%), hiperlipidemią (19,8%), pacjenci po urazie rdzenia kręgowego (0,6%), z depresją (5,2%), po przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (3,7%), po radykalnej resekcji gruczołu krokowego (3,3%). Następujące grupy pacjentów nie były właściwie reprezentowane w badaniach klinicznych lub były z nich wykluczone: pacjenci po zabiegach chirurgicznych w obrębie miednicy, pacjenci po radioterapii, pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby oraz pacjenci z określonymi chorobami układu krążenia (patrz punkt 4.3).

W badaniach, w których syldenafil podawano w ustalonych wcześniej dawkach, poprawę erekcji odnotowano u 62% pacjentów przyjmujących dawkę 25 mg, 74% pacjentów przyjmujących dawkę 50 mg i 82% pacjentów przyjmujących dawkę 100 mg oraz 25% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo odsetek pacjentów przerywających stosowanie syldenafilem był mały i podobny do stwierdzanego w grupie placebo.

We wszystkich badaniach łącznie odsetek pacjentów zgłaszających poprawę po zastosowaniu syldenafilem był następujący w poszczególnych grupach: pacjenci z zaburzeniami erekcji o podłożu psychogennym — 84%, z zaburzeniami erekcji o mieszanym podłożu — 77%, z zaburzeniami erekcji o podłożu organicznym — 68%, osoby w podeszłym wieku — 67%, pacjenci z cukrzycą — 59%, chorobą niedokrwienną serca — 69%, nadciśnieniem tętniczym — 68%, po przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego — 61%, po radykalnej resekcji gruczołu krokowego — 43%, po urazie rdzenia kręgowego — 83%, z depresją — 75%. W badaniach długookresowych bezpieczeństwo stosowania i skuteczność działania były podobne.

W czterech badaniach klinicznych (148-102, 148-364 i 101/101B oraz A1481239) przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, bezpośrednie porównanie skuteczności syldenafilem w dawce 50 mg i placebo, przy czym zarówno syldenafil, jak i placebo przyjmowane były godzinę przed planowaną aktywnością seksualną przez mężczyzn z zaburzeniami erekcji w okresie od 8 do 24 tygodni. Skuteczność oceniano przy użyciu dzienniczków, w których uczestnicy badania odnotowywali każde zdarzenie o charakterze seksualnym, oraz przy użyciu kwestionariusza do oceny funkcjonowania w sferze seksualnej, obecnie znanego pod nazwą kwestionariusza IIEF (ang. *International Index of Erectile Function*). Mężczyzn poinformowano, że dla wystąpienia erekcji konieczna jest stymulacja seksualna i że bez niej erekcja nie wystąpi. W porównaniu z placebo syldenafil w dawce 50 mg prowadził do uzyskania klinicznie i statystycznie istotnego zwiększenia odsetka erekcji o wystarczającej do odbycia stosunku płciowego i wystarczająco długim czasie utrzymywania się do odbycia pełnego stosunku płciowego. O ile nie zaznaczono inaczej, wszystkie przytoczone poniżej wyniki stosowania syldenafilem w dawce 50 mg różniły się od placebo w sposób klinicznie i statystycznie istotny. Stosowanie syldenafilem w dawce 50 mg zwiększało u mężczyzn poczucie pewności, że wystąpi u nich erekcja i odpowiednio długo utrzyma się. Stosowanie syldenafilem w dawce 50 mg zwiększało też u mężczyzn zadowolenie z odbywanych stosunków płciowych oraz poprawiało jakość orgazmów, relacji intymnych z partnerką/partnerem oraz ogólnie życia płciowego. Stosowanie syldenafilem w dawce 50 mg nie wywierało klinicznie istotnego wpływu na uczucie pożądania seksualnego. Mężczyźni (u których syldenafil w dawce 50 mg był skuteczny) zgłaszali poprawę w zakresie funkcjonowania w sferze seksualnej (zwiększenie sztywności erekcji i utrzymywanie się jej odpowiednio długo, aby być w stanie odbyć pełny stosunek płciowy) po

pierwszej dawce (40,8% w grupie otrzymującej syldenafil w dawce 50 mg i 14,6% w grupie placebo). Część mężczyzn zgłaszała jednak poprawę dopiero po kilku (maksymalnie 8) dawkach (78,4% w grupie otrzymującej syldenafil w dawce 50 mg i 46,7% w grupie placebo). Syldenafil w dawce 50 mg był skuteczny w różnych punktach czasowych od zastosowania, w przedziale czasowym od mniej niż godziny do 4 godzin po podaniu. W dwóch badaniach, w których prowadzono ocenę jakości życia (148-102, 148-364) mężczyźni przyjmujący syldenafil zgłaszali mniejszy poziom stresu związanego z problemami z erekcją niż mężczyźni przyjmujący placebo. W jednym z przeprowadzonych badań (A1481239) korzystano z dodatkowych kwestionariuszy do oceny wpływu syldenafilu na funkcje seksualne i relacje z partnerką/partnerem. W badaniu tym mężczyźni przyjmujący syldenafil w dawce 50 mg w czasie od 30 minut do jednej godziny przed podjęciem aktywności seksualnej zgłaszali poprawę jakości erekcji oraz poprawę zadowolenia ze zbliżenia płciowego, poprawę relacji z partnerką/partnerem, zwiększenie pewności siebie i samooceny oraz mniejszy poziom lęku związanego z podejmowaniem prób odbycia stosunków płciowych w porównaniu z mężczyznami przyjmującymi placebo. Skuteczność i zadowolenie z przyjmowania syldenafilu utrzymuje się w leczeniu długookresowym (trwającym rok i dłużej) (badanie 148-101C). W badaniu oceniającym zadowolenie partnerki z odbytego stosunku płciowego (148-101B), partnerki mężczyzn przyjmujących syldenafil w dawce 50 mg zgłaszały poprawę zadowolenia z odbywanych stosunków płciowych w porównaniu z partnerkami mężczyzn przyjmujących placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego VIAGRA CONNECT MAX 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 występuje po 30–120 minutach (mediana 60 minut). Średnia bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi 41% (zakres 25–63%). W zakresie zalecanych dawek (25–100 mg) po podaniu doustnym wartości AUC i C_{max} syldenafilu zwiększają się proporcjonalnie do dawki.

Przyjmowanie syldenafilu podczas posiłku prowadzi do zmniejszenia szybkości jego wchłaniania, z wydłużeniem t_{max} średnio o 60 minut i zmniejszeniem C_{max} średnio o 29%.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji syldenafilu w stanie stacjonarnym (V_d) wynosi 105 l, co wskazuje na przenikanie do tkanek. Po jednorazowym podaniu doustnym dawki 100 mg, średnie maksymalne całkowite stężenie syldenafilu w osoczu wynosi około 440 ng/ml (CV 40%). Ponieważ syldenafil (i jego główny występujący w krążeniu *N*-demetylowany metabolit) wiążą się z białkami osocza w 96%, w wyniku czego średnie maksymalne stężenie wolnej postaci syldenafilu w osoczu wynosi 18 ng/ml (38 nM). Stopień wiązania z białkami nie zależy od całkowitych stężeń substancji czynnej.

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

Metabolizm

Syldenafil jest metabolizowany przez układ enzymów mikrosomalnych wątroby, głównie przez CYP3A4 (główny szlak) i CYP2C9 (poboczny szlak). Główny znajdujący się w krążeniu metabolit syldenafilu powstaje w wyniku jego *N*-demetylacji. Metabolit ten cechuje się wybiórczością wobec fosfodiesteraz podobną do syldenafilu oraz siłą działania na PDE5 w warunkach *in vitro* stanowiącą 50% siły działania związku macierzystego. Stężenie wspomnianego metabolitu w osoczu odpowiada około 40% stężenia syldenafilu. *N*-demetylowany metabolit syldenafilu ulega dalszym przemianom, a jego okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 4 godzin.

Eliminacja

Całkowity klirens syldenafilu wynosi 41 l/h, co daje okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszący 3–5 godzin. Zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym, syldenafil jest wydalany w postaci metabolitów z kałem (około 80% podanej doustnie dawki) oraz w mniejszym stopniu z moczem (około 13% podanej doustnie dawki).

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U zdrowych ochotników w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat) stwierdzono zmniejszony klirens syldenafilu, co powodowało 90% zwiększenie stężenia syldenafilu i jego biologicznie czynnego metabolitu *N*-demetylowanego w osoczu w porównaniu do ochotników w młodszym wieku (18–45 lat). Z uwagi na zmieniający się z wiekiem stopień wiązania z białkami osocza stężenie wolnego syldenafilu w osoczu zwiększyło się o około 40%.

Zaburzenia czynności nerek

U ochotników z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny — 30–80 ml/min) farmakokinetyka syldenafilu po jednorazowym podaniu doustnym dawki 50 mg nie uległa zmianie. W porównaniu z odpowiednio dobranymi pod względem wieku ochotnikami bez zaburzeń czynności nerek średnie wartości AUC i C_{\max} metabolitu *N*-demetylowanego były, odpowiednio, 126% i 73% większe. Jednak z uwagi na dużą zmienność osobniczą różnice te nie okazały się statystycznie znamienne. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), klirens syldenafilu był mniejszy, co powodowało średnie zwiększenie AUC i C_{\max} syldenafilu odpowiednio o 100% i 88% w porównaniu z osobami w tym samym wieku i bez zaburzeń czynności nerek. Stwierdzono ponadto zwiększenie wartości AUC i C_{\max} metabolitu *N*-demetylowanego odpowiednio o 200% i 79%.

Zaburzenia czynności wątroby

U ochotników z łagodną lub umiarkowaną marskością wątroby (klasa A i B wg skali Childa-Pugh) klirens syldenafilu ulegał zmniejszeniu, co powodowało zwiększenie AUC (o 84%) i C_{\max} (o 47%) w porównaniu z osobami w tym samym wieku bez zaburzeń czynności wątroby. Nie badano farmakokinetyki syldenafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami 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 szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

celuloza mikrokrystaliczna
wapnia wodorofosforan bezwodny
kroskarmeloza sodowa
magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

hypromeloza
laktoza jednowodna
tytanu dwutlenek (E 171)
triacetyna

indygotyna (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w pudełkach tekturowych po 2 lub 4 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 24401

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 listopada 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO