

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sildenafil Aristo, 25 mg, tabletki powlekane  
Sildenafil Aristo, 50 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera syldenafilu cytrynian w ilości odpowiadającej 25 mg lub 50 mg syldenafilu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Sildenafil Aristo, 25 mg:

Niebieskie tabletki powlekane o kształcie zaokrąglonego kwadratu o długości i szerokości około 7,2 mm.

Sildenafil Aristo, 50 mg:

Niebieskie tabletki powlekane o kształcie zaokrąglonego kwadratu o długości i szerokości około 9,2 mm, obustronnie nacięte. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Sildenafil Aristo jest wskazany do stosowania u dorosłych mężczyzn z zaburzeniami erekcji, czyli niezdolności do uzyskania lub utrzymania wzwodu prącia wystarczającej do odbycia stosunku seksualnego.

Dla skutecznego działania produktu leczniczego Sildenafil Aristo konieczna jest stymulacja seksualna.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Stosowanie u pacjentów dorosłych:*

Zalecana dawka to 25 mg syldenafilu i należy ją przyjąć w zależności od potrzeb na około godzinę przed planowaną aktywnością seksualną.

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 syldenafil w dawce 50 mg należy stosować tylko w przypadku, jeśli pacjent po zastosowaniu syldenafilu w dawce 25 mg nie odczuł pożądanego efektu (czyli nie uzyskał wzwodu wystarczającego do odbycia stosunku).

W przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego decyduje lekarz, może on zalecić dawkę początkową 50 mg przyjmowaną, w zależności od potrzeb, około godzinę przed planowaną aktywnością seksualną. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu, lekarz może zwiększyć dawkę do 100 mg lub zmniejszyć do 25 mg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 100 mg.

Maksymalna zalecana częstość dawkowania to raz na dobę.

Jeżeli produkt leczniczy Sildenafil Aristo jest przyjmowany podczas posiłku, początek działania może być opóźniony w porównaniu do przyjęcia na pusty żołądek (patrz punkt 5.2).

#### Szczególne populacje pacjentów

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawkowania u pacjentów w wieku podeszłym ( $\geq 65$  lat) nie jest wymagane.

##### Zaburzenia czynności nerek

Zalecenia dotyczące dawkowania opisane w punkcie „Stosowanie u pacjentów dorosłych” odnoszą się do pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny = 30-80 mL/min).

Ponieważ klirens syldenafilu jest zmniejszony u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  mL/min), należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu, dawka może być stopniowo zwiększona do 50 mg, maksymalnie do 100 mg, w razie konieczności.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ klirens syldenafilu jest zmniejszony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (np. marskość wątroby), należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji produktu, dawka może być stopniowo zwiększona do 50 mg, maksymalnie do 100 mg, w razie konieczności.

##### Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Sildenafil Aristo nie jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

##### Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze

Z wyjątkiem rytonawiru, którego jednoczesne stosowanie z syldenafilem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4), należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej 25 mg u pacjentów stosujących jednocześnie inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego u pacjentów przyjmujących leki  $\alpha$ -adrenolityczne, stan takich pacjentów powinien być ustabilizowany przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Ponadto, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia syldenafilem od dawki 25 mg (patrz punkty 4.4 oraz 4.5).

##### Sposób podawania

Podanie doustne.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

W związku ze znanym wpływem syldenafilu na przemiany metaboliczne tlenu azotu i cyklicznego monofosofranu guanozyny (cGMP) (patrz punkt 5.1), który nasila działanie hipotensyjne azotanów, jednoczesne podawanie syldenafilu z donorami tlenu azotu (jak np. azotynem amylu) lub azotanami w jakichkolwiek postaciach jest przeciwwskazane.

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

Nie należy stosować produktów, w tym syldenafilu, przeznaczonych do leczenia zaburzeń wzdrodu u pacjentów, u których aktywność seksualna nie jest zalecana (np. u pacjentów z ciężkimi chorobami

układu sercowo-naczyniowego, takimi jak: niestabilna dławica piersiowa lub ciężka niewydolność serca).

Produkt leczniczy Sildenafil Aristo jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy utracili zdolność widzenia jednym z oczu w wyniku niezwiązanej z zapaleniem tętnic przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION, ang. *Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*), niezależnie od tego, czy miało to związek czy też nie, z wcześniejszą ekspozycją na inhibitory PDE5 (patrz punkt 4.4).

Nie badano bezpieczeństwa syldenafilu w następujących podgrupach pacjentów i dlatego jego stosowanie u tych pacjentów jest przeciwwskazane: pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, niedociśnieniem tętniczym krwi (ciśnienie tętnicze krwi <90/50 mm Hg), pacjenci z niedawno przeżytym udarem mózgu lub zawałem serca oraz rozpoznaną dziedziczną chorobą zwyrodnieniową siatkówki, taką jak *retinitis pigmentosa* (niewielka część tych pacjentów ma genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości fosfodiesterazy siatkówki).

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

Przed zastosowaniem leczenia farmakologicznego, pacjent powinien skorzystać z narzędzia diagnostycznego dołączonego do opakowania w celu oceny, czy stosowanie przez niego produktu leczniczego jest właściwe. W przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego decyduje lekarz, przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego należy przeprowadzić badanie podmiotowe i przedmiotowe, w celu zdiagnozowania zaburzeń wzrodu i określenia potencjalnych przyczyn choroby.

##### Sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka

Ponieważ z aktywnością seksualną wiąże się pewien stopień ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności układu krążenia, w przypadku, gdy o zastosowaniu leczenia farmakologicznego decyduje lekarz, przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń wzrodu lekarz powinien ocenić stan układu sercowo-naczyniowego pacjenta. Syildenafil ma zdolność rozszerzania naczyń krwionośnych, co powoduje łagodne i przejściowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 5.1). Przed przepisaniem syldenafilu lekarz powinien starannie ocenić, czy dany pacjent, w określonych warunkach, może być podatny na działanie niepożądane polegające na rozszerzeniu naczyń, zwłaszcza podczas jednoczesnej aktywności seksualnej. Pacjenci ze zwiększoną wrażliwością na produkty rozszerzające naczynia krwionośne, to pacjenci ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca (np. ze zwężeniem zastawki aorty, kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu) lub pacjenci z rzadkim zespołem atrofii wielonarządowej, charakteryzującym się znacznym zaburzeniem kontroli ciśnienia tętniczego krwi przez autonomiczny układ nerwowy.

Sildenafil Aristo nasila działanie hipotensyjne azotanów (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu syldenafilu do obrotu zgłaszano u pacjentów ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym: zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, nagły zgon sercowy, komorowe zaburzenia rytmu, krwotok mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienności, nadciśnienie tętnicze i niedociśnienie tętnicze, powiązane czasowo ze stosowaniem syldenafilu.

Nie wszyscy, ale większość z pacjentów, u których wystąpiły powyższe zaburzenia, miała czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Wiele wymienionych działań niepożądanych wystąpiło w czasie stosunku seksualnego lub wkrótce po jego zakończeniu i w kilku przypadkach powyższe zaburzenia wystąpiły u pacjentów wkrótce po zastosowaniu syldenafilu bez aktywności seksualnej. Nie jest możliwe jednoznaczne określenie istnienia bezpośredniej zależności pomiędzy tymi zdarzeniami a tymi czynnikami, lub innymi czynnikami, które je mogły wywołać.

##### Priapizm

Produkty stosowane w leczeniu zaburzeń wzrodu, w tym syildenafil, należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi deformacjami prącia (takimi jak: zagięcie, zwłóknienie ciał jamistych lub choroba Peyroniego) lub u pacjentów ze schorzeniami predysponującymi do wystąpienia priapizmu (takimi jak: niedokrwistość sierpowata, szpiczak mnogi lub białaczka).

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

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

Dotychczas nie zbadano bezpieczeństwa oraz skuteczności jednoczesnego stosowania syldenafilu z innymi inhibitorami PDE5, innymi terapiami tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) z zastosowaniem syldenafilu czy innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. Dlatego też nie zaleca się stosowania takiego leczenia skojarzonego.

#### Zaburzenia widzenia

W związku z przyjmowaniem syldenafilu i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano spontaniczne przypadki zaburzeń widzenia (patrz punkt 4.8). Przypadki niezwiązanej z zapaleniem tętnic przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego, rzadko występującej choroby, były zgłaszane spontanicznie i w badaniach obserwacyjnych w związku z przyjmowaniem syldenafilu i innych inhibitorów PDE5 (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek nagłych zaburzeń widzenia, przerwali przyjmowanie produktu leczniczego Sildenafil Aristo i niezwłocznie skonsultowali się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

#### Jednoczesne stosowanie z rytonawirem

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

#### Jednoczesne stosowanie z lekami $\alpha$ -adrenolitycznymi

Zaleca się ostrożność podczas podawania syldenafilu pacjentom stosującym leki  $\alpha$ -adrenolityczne, ponieważ u niewielkiej liczby pacjentów wrażliwych, jednoczesne ich podawanie może skutkować objawowym niedociśnieniem tętniczym krwi (patrz punkt 4.5). Jest to najbardziej prawdopodobne w ciągu czterech godzin od przyjęcia syldenafilu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipotonii ortostatycznej, przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem, pacjenci leczeni lekami  $\alpha$ -adrenolitycznymi powinni być stabilni hemodynamicznie. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia syldenafilem w dawce 25 mg (patrz punkt 4.2). Dodatkowo, lekarz powinien poinformować pacjenta, jak należy postępować w przypadku wystąpienia objawów hipotonii ortostatycznej.

#### Wpływ na krwawienie

Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich płytkach krwi wykazały, że sildenafil nasila przeciwagregacyjne działanie sodu nitroprusydku. Brak informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafilu u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi lub czynną chorobą wrzodową. W związku z tym, u tych pacjentów sildenafil należy stosować tylko po dokładnym rozważeniu stosunku możliwych korzyści do ryzyka.

#### Kobiety

Produkt leczniczy Sildenafil Aristo nie jest wskazany do stosowania przez kobiety.

#### Sildenafil Aristo zawiera sód

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

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

#### Wpływ innych produktów leczniczych na sildenafil

##### *Badania in vitro*

Sildenafil jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 (CYP), izoenzymy 3A4 (w większym stopniu) i 2C9 (w mniejszym stopniu). W związku z tym, inhibitory tych enzymów mogą zmniejszać klirens syldenafilu, zaś induktory tych izoenzymów mogą zwiększać klirens syldenafilu.

### *Badania in vivo*

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

Pomimo, że u tych pacjentów nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych, w czasie jednoczesnego stosowania syldenafilu i inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej 25 mg.

Jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy HIV – rytonawiru, który jest silnym inhibitorem cytochromu P450, w stanie równowagi (500 mg dwa razy na dobę) oraz syldenafilu (pojedyncza dawka 100 mg) powodowało zwiększenie o 300% (4-krotne)  $C_{max}$  syldenafilu i zwiększenie AUC syldenafilu w osoczu o 1 000% (11-krotne). Po upływie 24 godzin stężenie sydenafilu w osoczu wynosiło wciąż około 200 ng/ml, w porównaniu ze stężeniem 5 ng/ml po podaniu samego syldenafilu. Te wyniki są spójne z wpływem rytonawiru na szeroką grupę substratów cytochromu P450. Syldenafil nie wpływał na farmakokinetykę rytonawiru. W oparciu o powyższe dane farmakokinetyczne, nie jest zalecane jednoczesne podawanie syldenafilu i rytonawiru (patrz punkt 4.4), a w żadnym przypadku maksymalna dawka syldenafilu nie powinna przekraczać 25 mg w ciągu 48 godzin.

Jednoczesne podawanie inhibitora proteazy HIV – sakwinawiru, inhibitora CYP3A4, w stanie równowagi stacjonarnej (1 200 mg trzy razy na dobę) oraz syldenafilu (pojedyncza dawka 100 mg) powodowało zwiększenie o 140%  $C_{max}$  syldenafilu i AUC syldenafilu w osoczu o 210%. Syldenafil nie wpływał na farmakokinetykę sakwinawiru (patrz punkt 4.2). Można spodziewać się, że silniejsze inhibitory CYP3A4, jak ketokonazol i itrakonazol będą wywierały silniejsze działanie.

Po podaniu jednorazowej dawki syldenafilu 100 mg z erytromycyną, umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, w stanie równowagi stacjonarnej (500 mg dwa razy na dobę przez 5 dni), ekspozycja układowa syldenafilu zwiększyła się o 182% (AUC). U zdrowych ochotników płci męskiej, nie stwierdzono wpływu azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , stałą szybkości eliminacji lub okres półtrwania syldenafilu lub jego głównych, krążących metabolitów. Jednoczesne podanie zdrowym ochotnikom syldenafilu (50 mg) i cymetydyny (800 mg), inhibitora cytochromu P450 i nieswoistego inhibitora CYP3A4, powodowało zwiększenie stężenia syldenafilu w osoczu o 56%.

Sok grejpfrutowy jest słabym inhibitorem CYP3A4 w ścianie jelita i może powodować umiarkowane zwiększenie stężeń syldenafilu w osoczu.

Pojedyncze dawki produktów leczniczych zubożających kwas solny (wodorotlenek magnezu lub glinu) nie wpływały na dostępność biologiczną syldenafilu.

Pomimo, że nie przeprowadzono badań nad swoistymi interakcjami ze wszystkimi produktami leczniczymi, analiza populacyjna danych farmakokinetycznych wykazała brak wpływu na parametry farmakokinetyczne syldenafilu podczas jednoczesnego stosowania z produktami hamującymi CYP2C9 (takimi jak: tolbutamid, warfaryna, fenytoina), inhibitorami CYP2D6 (takie jak: selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), tiazydowymi i tiazypodobnymi lekami moczopędnymi, diuretykami pętlowymi i oszczędzającymi potas, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami kanału wapniowego, antagonistami receptora adrenergicznego beta lub produktami indukującymi metabolizm przy udziale cytochromu P450 (takimi jak: ryfampicyna, barbiturany). W badaniu z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej, równoczesne podawanie antagonisty endoteliny – bozentanu (induktor CYP3A4 [umiarkowany], CYP2C9 oraz prawdopodobnie CYP2C19), w stanie stacjonarnym (125 mg dwa razy na dobę) i syldenafilu w stanie stacjonarnym (80 mg trzy razy na dobę), powodowało zmniejszenie wartości AUC syldenafilu o 62,6% i  $C_{max}$  syldenafilu o 55,4%. Zatem równoczesne podawanie silnych induktorów CYP3A4, takich jak ryfampicyna, spowoduje znaczne zmniejszenie stężenia syldenafilu w osoczu.

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

### Wpływ syldenafilu na inne produkty lecznicze

#### *Badania in vitro*

Syldenafil jest słabym inhibitorem cytochromu P450, izoenzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ). Ponieważ maksymalne stężenie syldenafilu w osoczu wynosi około  $1 \mu M$  po podaniu zalecanej dawki, jest mało prawdopodobne, aby syldenafil zmieniał klirens substratów tych izoenzymów.

Brak danych dotyczących interakcji syldenafilu z niespecyficznymi inhibitorami fosfodiesterazy, jak teofilina lub dypirydamol.

#### *Badania in vivo*

Zgodnie ze znanym działaniem na przemiany metaboliczne tlenu azotu i cGMP (patrz punkt 5.1), wykazano, że syldenafil nasila działanie hipotensyjne azotanów i jednoczesne podawanie syldenafilu z donorami tlenu azotu lub azotanami w jakiegokolwiek postaci jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Riocyguat: Badania przedkliniczne wykazały nasilone działanie obniżające ciśnienie krwi w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów PDE5 i riocyguatu. W badaniach klinicznych wykazano nasilenie działania hipotensyjnego inhibitorów PDE5 przez riocyguat. W badanej populacji nie wykazano korzystnego działania klinicznego takiego skojarzenia. Jednoczesne stosowanie riocyguatu i inhibitorów PDE5, w tym syldenafilu, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie syldenafilu pacjentom przyjmującym leki  $\alpha$ -adrenolityczne może powodować objawy hipotonii u niewielkiej grupy osób wrażliwych. Jest to najbardziej prawdopodobne w ciągu 4 godzin po zażyciu dawki syldenafilu (patrz punkty 4.2 oraz 4.4). W trzech specjalnych badaniach interakcji podawano jednocześnie lek  $\alpha$ -adrenolityczny doksazosynę (4 mg i 8 mg) i syldenafil (25 mg, 50 mg lub 100 mg) pacjentom z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH), którzy byli stabilni hemodynamicznie podczas leczenia doksazosyną.

W tych badanych populacjach, średnie dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej na plecach wynosiło odpowiednio 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg i 8/4 mm Hg, a średnie dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi w pozycji stojącej wynosiło odpowiednio 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg i 4/5 mm Hg. Kiedy syldenafil i doksazosyna były podawane jednocześnie pacjentom, którzy byli ustabilizowani podczas leczenia doksazosyną, rzadko zgłaszano występowanie objawowego niedociśnienia ortostatycznego. Zgłaszano zawroty głowy i zamroczenie, ale bez omdleń.

Nie wykazano występowania znaczących interakcji, jeśli syldenafil (50 mg) był podawany jednocześnie z tolbutamidem (250 mg) lub warfaryną (40 mg), które są produktami metabolizowanymi przez CYP2C9.

Syldenafil (50 mg) nie powoduje dodatkowego wydłużenia czasu krwawienia spowodowanego działaniem kwasu acetylosalicylowego (150 mg).

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

Nie stwierdzono różnic w występowaniu objawów niepożądanych u pacjentów przyjmujących syldenafil w porównaniu do stosujących placebo jednocześnie z następującymi lekami hipotensyjnymi: lekami moczopędnymi, lekami  $\beta$ -adrenolitycznymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami angiotensyny II, lekami przeciwnadciśnieniowymi (rozszerzającymi naczynia i działającymi ośrodkowo), lekami blokującymi neurony adrenergiczne, antagonistami kanału wapniowego i lekami blokującymi receptory  $\alpha$ -adrenergiczne. W badaniu interakcji, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym krwi podczas jednoczesnego stosowania syldenafilu (100 mg) razem z amlodypiną, stwierdzono dodatkowe zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi

mierzonego w pozycji leżącej na plecach o 8 mm Hg. Odpowiadające temu dodatkowe zmniejszenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej wynosiło 7 mm Hg. To dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi było podobne do obserwowanego po podaniu samego syldenafilem zdrowym ochotnikom (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) powodował zwiększenie wartości AUC bozentanu o 49,8% oraz  $C_{max}$  bozentanu o 42% (125 mg dwa razy na dobę).

Przyjęcie pojedynczej dawki syldenafilem 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 Sildenafil Aristo nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w okresie ciąży lub karmienia piersią.

W badaniach reprodukcji, przeprowadzonych na szczurach i królikach po doustnym podaniu syldenafilem nie stwierdzono znaczących działań niepożądanych.

Po podaniu jednorazowej doustnej dawki 100 mg syldenafilem u zdrowych ochotników nie stwierdzono zmian w ruchliwości i morfologii plemników (patrz punkt 5.1).

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

Produkt leczniczy Sildenafil Aristo może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na doniesienia z badań klinicznych nad syldenafilem o występowaniu zawrotów głowy i zaburzeniach widzenia, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na przyjęcie produktu leczniczego Sildenafil Aristo zanim przystąpią do prowadzenia pojazdów bądź obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa syldenafilem oparty jest na danych dotyczących 9 570 pacjentów, którzy otrzymywali go w 74 badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanych placebo. Najczęściej zgłaszane przez pacjentów przyjmujących syldenafil działania niepożądane w badaniach klinicznych to: ból głowy, uderzenia gorąca, niestrawność, zatkały nos, zawroty głowy, nudności, uderzenia gorąca, zaburzenia widzenia, widzenie na niebiesko oraz niewyraźne widzenie.

Dane dotyczące działań niepożądanych gromadzone w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po dopuszczeniu leku 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 przewyższała częstość w grupie placebo i są one pogrupowane wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości ich występowania (bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) i rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )).

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

**Tabela 1. Istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, których częstość przewyższała częstość w grupie placebo w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, które miały miejsce po dopuszczeniu leku do obrotu.**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ( $>1/10$ )	Często ( $>1/100$ do $<1/10$ )	Niezbyt często ( $>1/1\ 000$ do $<1/100$ )	Rzadko ( $>1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$ )
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie błony śluzowej nosa	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Senność, niedoczulica	Udar naczyniowy mózgu, przemijający napad niedokrwieny, drgawki*, drgawki nawracające*, Omdlenie



Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia barwnego**, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie	Zaburzenia łzawienia***, ból oczu, światłowstręt, fotopsja, przekrwienie oka, jaskrawe widzenie, zapalenie spojówek	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, zmniejszona ostrość widzenia, krótkowzroczność, nieomoga widzenia, zmętnienie ciała szklistego, zaburzenie tęczówki, rozszerzenie źrenicy, widzenie obwódki 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 błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum w uszach	Utrata słuchu
Zaburzenia serca			Tachykardia, kołatania serca	Nagła śmierć sercowa*, zawał mięśnia sercowego, arytmia komorowa, migotanie przedsionków*, niestabilna dławica piersiowa
Zaburzenia naczyniowe		Nagłe zacierwienie uderzenia gorąca	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	

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 ustach	Niedoczulica jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka	Zespół Stevensa-Johnsona (ang. <i>Stevens Johnson Syndrome</i> , SJS)*, martwica toksyczna naskórka (ang. <i>Toxic Epidermal Necrolysis</i> , TEN)*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból mięśni, ból w kończynie	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwimocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Krwawienie z prącia, priapizm*, krwawa sperma, nasiloną erekcja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, uczucie gorąca	Drażliwość
Badania diagnostyczne			Przyspieszona akcja serca	

\* Zgłaszane tylko po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

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

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

#### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników po podaniu pojedynczych dawek do 800 mg, działania niepożądane były podobne do działań obserwowanych po podaniu mniejszych dawek, lecz występowały z większą częstością i większym nasileniem. Dawki 200 mg nie powodowały większej skuteczności, natomiast częstość występowania działań niepożądanych (ból głowy, uderzenia gorąca, zawroty głowy, niestrawność, uczucie zatkanego nosa, zmiany widzenia) była zwiększona.

W przypadku przedawkowania w zależności od objawów należy zastosować standardowe leczenie podtrzymujące. Nie należy spodziewać się, aby zastosowanie dializy przyspieszyło klirens syldenafile, ponieważ syldenafil jest silnie wiązany z białkami osocza i nie jest wydalany z moczem.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach wzrodu.  
Kod ATC: G04B E03

#### Mechanizm działania

Syldenafil jest produktem przeznaczonym do stosowania doustnego w leczeniu zaburzeń wzrodu. W naturalnych warunkach, tj. podczas stymulacji seksualnej, przywraca zaburzony mechanizm wzrodu poprzez zwiększenie dopływu krwi do prącia.

Fizjologiczny mechanizm odpowiedzialny za wzwód prącia obejmuje uwalnianie tlenku azotu (NO) w ciałach jamistych w czasie pobudzenia seksualnego. Następnie, tlenek azotu aktywuje enzym cyklazę guanylową, co zwiększa stężenia cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) i powoduje rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych, umożliwiając napływ krwi do prącia.

Syldenafil jest silnym, selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE5) swoistej dla cGMP w ciałach jamistych, która jest odpowiedzialna za rozkład cGMP. Syldenafil wywołuje wzwód poprzez działanie obwodowe. Syldenafil nie ma bezpośredniego działania zwiotczającego na izolowane ludzkie ciała jamiste, natomiast znacznie nasila bezpośrednie działanie zwiotczające NO na tę tkankę. Podczas pobudzenia szlaku NO/cGMP, co ma miejsce podczas stymulacji seksualnej, zahamowanie PDE5 poprzez syldenafil powoduje zwiększenie stężenia cGMP w ciałach jamistych. Pobudzenie seksualne jest zatem konieczne, aby syldenafil mógł wywierać zamierzone działanie farmakologiczne.

#### Działanie farmakodynamiczne

Badania *in vitro* wykazały, że syldenafil jest selektywny w stosunku do PDE5, który bierze udział w procesie wzrodu. Jego działanie jest silniejsze w stosunku do PDE5, niż do innych znanych fosfodiesteraz. Jest 10 razy bardziej selektywny w stosunku do izoenzymu PDE6, która bierze udział w przekazywaniu bodźców świetlnych przez siatkówkę. W maksymalnych zalecanych dawkach charakteryzuje się 80 razy większą selektywnością niż PDE1, ponad 700 razy niż PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. W szczególności, syldenafil wykazuje ponad 4 000 razy większą selektywność w stosunku do PDE5 niż do PDE3, swoistej dla cAMP izoformy fosfodiesterazy, wpływającej na kurczliwość mięśnia sercowego.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W celu oceny przedziału czasowego, w jakim syldenafil wywołuje wzwód w odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przeprowadzono dwa badania kliniczne. Metodą pletyzmografii prącia (RigiScan) u pacjentów będących na czczo stwierdzono, że po podaniu syldenafile średni czas do osiągnięcia wzrodu o sztywności 60% (wystarczającej do odbycia stosunku seksualnego) wynosił 25 minut (zakres od 12 do 37 minut). W innym badaniu z użyciem RigiScan wykazano, że syldenafil po 4-5 godzinach nadal mógł powodować wzwód w odpowiedzi na pobudzenie seksualne.

Syldenafil powodował niewielkie i przejściowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, które w większości przypadków nie miało znaczenia klinicznego. Średnie maksymalne obniżenie

skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej na plecach po doustnym podaniu dawki syldenafilu 100 mg wynosiło 8,4 mm Hg. Odpowiadająca zmiana ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej na plecach wynosiła 5,5 mm Hg. Obniżenie ciśnienia tętniczego jest zgodne z działaniem syldenafilu rozszerzającym naczynia krwionośne, prawdopodobnie spowodowanym zwiększeniem stężenia cGMP w mięśniówce gładkiej naczyń krwionośnych. Pojedyncze dawki doustne syldenafilu do 100 mg podawane zdrowym ochotnikom nie powodowały znaczącego klinicznie wpływu na zapis EKG.

W badaniu dotyczącym działania hemodynamicznego po podaniu pojedynczej doustnej dawki 100 mg syldenafilu u 14 pacjentów z ciężką chorobą naczyń wieńcowych (CAD) (zwężenie co najmniej jednej tętnicy wieńcowej >70%), średnie skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w spoczynku zmniejszało się o odpowiednio 7% i 6% w porównaniu do wartości wyjściowych. Średnie skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w tętnicy płucnej zmniejszało się o 9%. Syldenafil nie miał wpływu na rzut serca i nie zaburzał przepływu krwi przez zwężone tętnice wieńcowe.

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

U niektórych osób po 1 godzinie po podaniu dawki 100 mg syldenafilu stwierdzono, za pomocą testu rozróżniania barw Farnsworth–Munsell’a, niewielkie i przejściowe utrudnienie rozróżniania barw (niebieskiej i zielonej). Zaburzeń tych nie obserwowano po 2 godzinach po podaniu dawki. Uważa się, że mechanizm odpowiedzialny za zmiany w odróżnianiu barw są zależne od zahamowania PDE6, biorącej udział w kaskadzie przewodzenia bodźca świetlnego w siatkówce. Syldenafil nie wpływa na ostrość lub kontrastowość widzenia. W kontrolowanym placebo badaniu z udziałem niewielkiej liczby pacjentów z udokumentowanym wczesnym zwyrodnieniem siatkówki spowodowanym wiekiem (n=9), nie wykazano znaczącego wpływu syldenafilu (jednorazowa dawka 100 mg) na przeprowadzone badania wzroku (ostrość widzenia, test kratkowy Amslera, test rozróżniania barw symulujący światła uliczne, perymetr Humphreya i stres świetlny).

Po doustnym podaniu jednorazowej dawki syldenafilu 100 mg zdrowym ochotnikom, nie stwierdzono wpływu na ruchliwość lub morfologię plemników (patrz punkt 4.6).

#### *Dalsze informacje z badań klinicznych*

W badaniach klinicznych syldenafil zastosowano u ponad 8 000 pacjentów w wieku od 19 do 87 lat. W badaniach wzięły udział następujące grupy pacjentów: pacjenci w podeszłym wieku (19,9%), z nadciśnieniem tętniczym (30,9%), cukrzycą (20,3%), chorobą niedokrwienną serca (5,8%), hiperlipidemią (19,8%), po urazach rdzenia kręgowego (0,6%), z depresją (5,2%), po przebytej przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (3,7%), po radykalnej prostatektomii (3,3%). Z badań klinicznych były wykluczone lub nie były wystarczająco reprezentowane następujące grupy pacjentów: pacjenci po zabiegach chirurgicznych w obrębie miednicy, po radioterapii, z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby oraz pacjenci z niektórymi chorobami układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 4.3).

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

W łącznej analizie wyników wszystkich badań klinicznych, odsetek pacjentów zgłaszających poprawę po zastosowaniu syldenafilu był następujący w poszczególnych grupach: pacjenci z zaburzeniami wzrodu o podłożu psychogennym (84%), pacjenci z zaburzeniami wzrodu o przyczynie mieszanej (77%), pacjenci z zaburzeniami wzrodu 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 po urazie rdzenia kręgowego (83%), pacjenci z depresją (75%). W badaniach długookresowych, bezpieczeństwo i skuteczność syldenafilu utrzymywały się na stałym poziomie.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań syldenafilu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zaburzeń erekcji (informacja nt. stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Syldenafil jest szybko wchłaniany. Po podaniu doustnym na pusty żołądek, maksymalne stężenie w osoczu występuje po czasie od 30 do 120 minut (mediana 60 minut). Średnia bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi 41% (zakres od 25% do 63%). Po podaniu doustnym wartości AUC i  $C_{max}$  syldenafilu zwiększają się proporcjonalnie do dawki w zakresie zalecanych dawek (25 mg-100 mg).

Jeśli syldenafil jest przyjmowany podczas posiłku, szybkość wchłaniania jest zmniejszona, średnie opóźnienie  $t_{max}$  wynosi 60 minut, a średnie zmniejszenie  $C_{max}$  wynosi 29%.

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_d$ ) syldenafilu wynosi 105 l, co wskazuje na jego dystrybucję do tkanek. Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg, średnie maksymalne stężenie syldenafilu w osoczu wynosi około 440 ng/ml (CV 40%). Ponieważ syldenafil (i jego główny krążący metabolit N-demetylowy) są związane z białkami osocza w 96%, maksymalne stężenie wolnej frakcji osoczowej syldenafilu wynosi 18 ng/ml (38 nM). Wiązanie z białkami jest niezależne od całkowitych stężeń produktu.

U zdrowych ochotników, którym podawano syldenafil (pojedyncza dawka 100 mg), mniej niż 0,0002% podanej dawki (średnio 188 ng) znajdowało się w ejakulacie po 90 minutach po podaniu produktu.

### Metabolizm

Syldenafil jest metabolizowany głównie przez mikrosomalne enzymy wątrobowe CYP3A4 (w większym stopniu) oraz CYP2C9 (w mniejszym stopniu). Główny krążący metabolit powstaje w wyniku N-demetylacji syldenafilu.

Metabolit wykazuje podobną selektywność w stosunku do fosfodiesterazy jak syldenafil, a jego siła działania w stosunku do PDE5 określona w warunkach *in vitro* wynosi około 50% siły działania substancji macierzystej. Stężenie tego metabolitu w osoczu wynosi około 40% stężenia syldenafilu. Metabolit N-desmetylowy jest dalej metabolizowany, a jego okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4 godzin.

### Eliminacja

Całkowity klirens ustrojowy syldenafilu wynosi 41 l/godzinę, co powoduje, że okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 3 do 5 godzin. Po podaniu doustnym lub dożylnym syldenafil jest wydalany głównie w postaci metabolitów z kałem (około 80% podanej dawki) i w mniejszym stopniu z moczem (około 13% podanej dawki).

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U zdrowych ochotników w podeszłym wieku (65 lat lub starsi) klirens syldenafilu był zmniejszony, co powodowało, że stężenie syldenafilu i jego czynnego N-demetylowego metabolitu było zwiększone o około 90% w porównaniu do wartości obserwowanych u młodszych zdrowych ochotników (w wieku od 18 do 45 lat). Z uwagi na różnice wiązania z białkami osocza wynikające z wieku, odpowiednie zwiększenie stężenia w osoczu wolnego syldenafilu wynosiło około 40%.

### *Niewydolność nerek*

U ochotników z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny = 30-80 ml/min), farmakokinetyka sydenafilu nie była zmieniona po podaniu pojedynczej dawki 50 mg. W porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku bez współistniejących zaburzeń czynności nerek, średnie AUC oraz  $C_{max}$  N-desmetylo metabolitu były zwiększone odpowiednio do 126% i 73%. Jednakże, z uwagi na dużą zmienność międzyosobniczą, te różnice nie są znamienne statystycznie. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), klirens sydenafilu był zmniejszony, co powodowało zwiększenie AUC i  $C_{max}$  odpowiednio o 100% i 88%, w porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku bez współistniejących zaburzeń czynności nerek. Znamienne zwiększały się ponadto wartości AUC (o 200%) i  $C_{max}$  (o 79%) N-desmetylo metabolitu.

### *Niewydolność wątroby*

U ochotników z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (A i B wg skali Child-Pugh), klirens sydenafilu był zmniejszony, powodując zwiększenie AUC (o 84%) oraz  $C_{max}$  (47%), w porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku bez zaburzeń czynności wątroby. Nie badano farmakokinetyki sydenafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna (PH 102)  
Wapnia wodorofosforan, bezwodny  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna bezwodna

#### Otoczka:

Alkohol poliwinylowy  
Makrogol 3350  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk  
Indygotyna, lak (E 132)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

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

Blistry z folii PVC/PEPVC/Aluminium w tekturowym pudełku.  
Wielkości opakowań: 2, 4, 8, 12 lub 24 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

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

Aristo Pharma Sp. z o.o.  
ul. Baletowa 30  
02-867 Warszawa

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

25 mg

Pozwolenie nr:

50 mg

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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