

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ

Гранпідам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20 мг силденафілу (у формі цитрату).

Допоміжні речовини відомої дії

Кожна таблетка містить по 0,2 мг лактози (в формі моногідрату)

Повний перелік допоміжних речовин наведений в розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетка, вкрита плівковою оболонкою (таблетка).

Білого або майже білого кольору, круглої форми, діаметром приблизно 6,6 мм, двоякоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням «20» з одного боку та гладенькі з іншого боку.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання до застосування

Дорослі

Лікування дорослих пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, відповідною функціональному класу II – III за класифікацією ВООЗ, для підвищення переносимості фізичних навантажень. Продemonстрована ефективність препарату при застосуванні в зв'язку з первинною легеневою гіпертензією та легеневою гіпертензією, асоційованою із захворюванням сполучних тканин.

Діти та підлітки

Лікування дітей та підлітків віком від 1 до 17 років з легеневою артеріальною гіпертензією. Продemonстрована ефективність застосування препарату за показниками підвищення переносимості фізичних навантажень та легеневої гемодинаміки у пацієнтів з первинною легеневою гіпертензією та легеневою гіпертензією, асоційованою із уродженим захворюванням серця (див. розділ 5.1).

4.2 Дозування та спосіб застосування

Лікування повинен призначати та здійснювати моніторинг пацієнта в період лікування лікар, що має досвід лікування легеневої артеріальної гіпертензії. У випадку погіршення клінічного стану всупереч терапії із застосуванням препарату Гранпідам, слід розглянути доцільність призначення альтернативного лікування.

Дозування

Дорослі

Рекомендована доза становить 20 мг, тричі на добу. Лікарям слід радити пацієнтам, які забули прийняти чергову дозу препарату Гранпідам, прийняти її якомога скоріше, і надалі приймати звичною дозою. Пацієнтам не слід приймати препарат подвійною дозою для компенсації пропущеної дози.

Діти та підлітки (віком від 1 до 17 років)

Для дітей та підлітків віком від 1 до 17 років рекомендована доза для пацієнтів з масою тіла ≤ 20 кг становить 10 мг тричі на добу, а для пацієнтів з масою тіла > 20 кг – по 20 мг тричі на добу. Дітям та підліткам з ЛАГ не слід приймати препарат дозою, що перевищує рекомендовану (див. також розділи 4.4 та 5.1). Таблетки по 20 мг не слід застосовувати в терапії молодших пацієнтів, для яких рекомендована доза становить 10 мг тричі на добу. Для пацієнтів з масою тіла ≤ 20 кг, а також молодших пацієнтів, нездатних ковтати таблетки, існують інші лікарські форми.

Пацієнти, що приймають інші лікарські препарати

В принципі, для будь-якого коригування дози необхідна ретельна оцінка співвідношення користі - ризику. Доцільність зниження дози до 20 мг двічі на добу слід розглядати у випадках одночасного застосування силденафілу в терапії пацієнтів, які отримують інгібітори ізоферментів CYP3A4, таких, як еритроміцин або саквінавір. Зниження дози до 20 мг один раз на добу рекомендоване у випадках одночасного приймання з сильнішими інгібіторами ізоферментів CYP3A4, такими, як кларитроміцин,

Андрій І. В.

телітроміцин та нефазодон. Інформація щодо застосування силденафілу з найпотужнішими інгібіторами ізоферментів CYP3A4 наведена в розділі 4.3. Коригування дози силденафілу може бути необхідним і у випадках одночасного застосування з активаторами ізоферментів CYP3A4 (див. розділ 4.5).

Особливі групи населення

Пацієнти похилого віку (≥ 65 років)

Коригування дози при застосуванні в терапії пацієнтів похилого віку не потрібне. Клінічна ефективність, вимірювана за результатами тесту з 6-хвилинної ходьбою.

Ниркова недостатність

Початкове коригування дози при застосуванні в терапії пацієнтів з нирковою недостатністю, включно з пацієнтами з нирковою недостатністю високого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну < 30 мл/хв.) не потрібне. Доцільність зниження дози до 20 мг двічі на добу слід розглядати після ретельної оцінки співвідношення користі – ризику лише у випадках, коли препарат погано переноситься пацієнтом.

Печінкова недостатність

Початкове коригування дози при застосуванні в терапії пацієнтів з печінковою недостатністю (клас А та В за класифікацією Чайлда-П'ю) не потрібне. Доцільність зниження дози до 20 мг двічі на добу слід розглядати після ретельної оцінки співвідношення користі – ризику лише у випадках, коли препарат погано переноситься пацієнтом.

Препарат Гранпідам протипоказаний пацієнтам з печінковою недостатністю високого ступеня тяжкості (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю) (див. розділ 4.3).

Діти (діти віком менше одного року та новонароджені)

Силденафіл не слід застосовувати не за зареєстрованими показаннями, в терапії новонароджених зі стійкою легеневою гіпертензією новонароджених, оскільки ризики перевищують користь (див. розділ 5.1). Безпеку та ефективність застосування силденафілу в зв'язку з іншими порушеннями у дітей віком менше одного року не оцінювали. Відповідні дані відсутні.

Завершення терапії

Обмежені дані свідчать про те, що раптове завершення терапії із застосуванням силденафілу не асоціюється із загостренням легеневої артеріальної гіпертензії. Менше з тим, для уникнення можливого раптового клінічного загострення після відміни слід розглянути доцільність поступового зниження дози. В період завершення терапії рекомендований підсилений моніторинг.

Спосіб застосування

Препарат Гранпідам призначений для перорального прийому. Таблетки слід приймати з інтервалом приблизно 6 – 8 годин, незалежно від прийому їжі.

4.3 Протипоказання

Реакція підвищеної чутливості до активної субстанції або до будь-якої з допоміжних речовин, вказаних у розділі 6.1.

Одночасний прийом з донорами оксиду азоту (такими, як амілітрит) або нітрами, в будь-якій формі, через гіпотензивну дію нітратів (див. розділ 5.1).

Одночасне застосування інгібіторів ФДЕ5, включно з силденафілом, зі стимуляторами гванілатциклази, такими, як ріоцигуат, протипоказане, оскільки така комбінація може викликати симптоматичну гіпотензію (див. розділ 4.5).

Комбінація з найпотужнішими інгібіторами CYP3A4 (такими, як кетоназол, ітраконазол, ритонавір) (див. розділ 4.5).

Пацієнти з втратою зору на одному оку внаслідок передньої ішемічної нейропатії зорового нерва (NAION), незалежно від того, чи був цей епізод пов'язаний з попереднім отриманням інгібітору ФДЕ5 (див. розділ 4.4).

Безпеку застосування силденафілу в терапії наступних підгруп пацієнтів не оцінювали, отже застосування протипоказане:
тяжка печінкова недостатність,

Ранс жовтень

нещодавній інсульт або інфаркт міокарда в анамнезі, тяжка гіпотензія (артеріальний тиск < 90/50 мм рт. ст.) до початку терапії.

4.4 Особливі попередження та запобіжні заходи

Ефективність застосування силденафілу в терапії пацієнтів з тяжкою легеневою артеріальною гіпертензією (функціональний клас IV) не оцінювали. При погіршенні клінічної ситуації слід розглянути доцільність призначення препаратів, рекомендованих при захворюванні вищого ступеня тяжкості (наприклад, епопростенол) (див. розділ 4.2). Співвідношення користі – ризику застосування силденафілу в терапії пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією функціонального класу I за класифікацією ВООЗ не оцінювали.

До дослідження силденафілу були включені пацієнти з первинною (ідіопатичною) легеневою артеріальною гіпертензією, ЛАГ, пов'язаною із захворюванням сполучних тканин або вродженим пороком серця (див. розділ 5.1). Застосування силденафілу в зв'язку із іншими формами ЛАГ не рекомендоване.

На додатковому етапі дослідження з включенням дітей та підлітків було відмічено підвищення смертності пацієнтів, які отримували препарат дозою, що перевищує рекомендовану. Отже, в терапії дітей та підлітків з ЛАГ препарат не слід застосовувати дозами, що перевищують рекомендовані (див. також розділи 4.2 та 5.1).

Пігментний ретиніт

Безпеку застосування силденафілу в терапії пацієнтів з діагностованим спадковим дегенеративним порушенням сітківки, такими, як *пігментний ретиніт* (у незначній частині таких пацієнтів наявні генетичні порушення фосфодіестерази сітківки), отже, застосування препарату в терапії таких пацієнтів не рекомендовані.

Вазодилаторний вплив

При призначенні силденафілу лікареві слід ретельно оцінити, чи не завдасть вазодилаторний ефект, від слабкого до помірного, небажаного впливу на пацієнтів з певними супутніми захворюваннями, наприклад, на пацієнтів з гіпотензією, пацієнтів з гіповолемією, тяжким порушенням відтоку крові з лівого шлуночка або з вегетативною дисфункцією (див. розділ 4.4).

Фактори ризику з боку серцево-судинної системи

При застосуванні силденафілу протягом післяреєстраційного періоду в терапії чоловіків в зв'язку з порушенням еректильної функції спостерігали серйозні явища з боку серцево-судинної системи, включно з інфарктом міокарду, нестабільною стенокардією, раптовою серцевою смертю, шлуночковою аритмією, внутрішньочерепним крововиливом, транзиторним ішемічним нападом, гіпертензією та гіпотензією, які мали часовий зв'язок з прийомом силденафілу. У більшості, хоча й не у всіх, з цих пацієнтів була наявні фактори ризику явищ з боку серцево-судинної системи. Багато з цих явищ відбулись під час або невдовзі після статевих актів, і лише кілька з них відбулись невдовзі після прийому силденафілу та без статевої активності. Неможливо встановити, чи наявний безпосередній зв'язок цих явищ з цими чи іншими факторами.

Пріапізм

Силденафіл слід застосовувати з обережністю в терапії пацієнтів з анатомічною деформацією пеніса (такі, як кутове викривлення, кавернозний фіброз чи хвороба Пейроні), а також пацієнтів із захворюваннями, що збільшують ризик пріапізму (такі, як серповидно-клітинна анемія, множинна міелома чи лейкемія).

Є повідомлення про тривалу ерекцію та пріапізм при застосуванні силденафілу протягом післяреєстраційного періоду. У випадку, якщо ерекція зберігається протягом понад чотирьох годин, пацієнтові слід негайно звернутись по медичну допомогу. При відсутності негайного лікування пріапізму можливе ушкодження тканин пенісу та постійна втрата потенції (див. розділ 4.8).

Вазо-оклюзивний криз у пацієнтів із серповидно-клітинною анемією

Силденафіл не слід застосовувати в терапії пацієнтів з легеневою гіпертензією внаслідок серповидно-клітинної анемії. В клінічному дослідженні явища вазо-оклюзивного кризу, в зв'язку з яким була необхідна госпіталізація, у пацієнтів, які отримували силденафіл, були частішими, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо, ці випадки були причиною передчасного відсторонення від подальшої участі в дослідженні.

Самост. 1.7 Ф

Явища з боку органу зору

Є спонтанні повідомлення про випадки порушення зору при прийомі силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5. Є спонтанні повідомлення і про випадки передньої ішемічної нейропатії зорового нерва, рідкого порушення, також такі випадки спостерігали в обсерваційному дослідженні результатів прийому та інших інгібіторів ФДЕ5 (див. розділ 4.8). У випадку будь-якого раптового порушення зору подальшу терапію слід скасувати негайно та призначити пацієнтові інше лікування (див. розділ 4.3).

Альфа-блокатори

Необхідна обережність при застосуванні силденафілу в терапії пацієнтів, які отримують альфа-блокатори, оскільки така комбінація може викликати симптоматичну гіпотензію у чутливих пацієнтів (див. розділ 4.5). З метою мінімізувати можливість розвитку ортостатичної гіпотензії слід досягти стабілізації показників артеріального тиску у пацієнтів за допомогою альфа-блокаторів до призначення ним силденафілу. Лікарям слід радити пацієнтам, що слід робити у випадку появи симптомів ортостатичної гіпотензії.

Порушення зсідання крові

Дані досліджень тромбоцитів людини свідчать про те, що силденафіл підсилює антиагрегаційний ефект натрію нітропрусиду *in vitro*. Відсутня інформація з безпеки застосування силденафілу в терапії пацієнтів зі схильністю до кровотечі або з гострою виразкою шлунка. Отже, силденафіл слід призначати таким пацієнтам лише після ретельної оцінки співвідношення користі – ризику.

Антагоністи вітаміну К

Для пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією можливе збільшення ризику кровотечі при призначенні силденафілу пацієнтам, які отримують антагоністи вітаміну К, зокрема, пацієнтам з легеневою артеріальною гіпертензією, зумовленою захворюванням сполучних тканин.

Вено-оклюзивне захворювання

Відсутні дані щодо застосування силденафілу в терапії пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, асоційованою з вено-оклюзивним захворюванням. Менше з тим, є повідомлення про випадки загрозливого набряку легенів при застосуванні вазодилаторів (головним чином, простагліну) в терапії цих пацієнтів. Отже, при появі ознак набряку легенів при прийомі силденафілу пацієнтами з легеневою гіпертензією, слід перевірити, чи не пов'язане захворювання з вено-оклюзивним захворюванням.

Непереносимість галактози

Лактози моногідрат міститься в плівковій оболонці таблетки. Пацієнтам з рідкими спадковими захворюваннями, такими, як непереносимість галактози, дефіцитом лактази або порушенням абсорбції глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

Застосування силденафілу одночасно з босентаном

Ефективність застосування силденафілу в терапії пацієнтів, які вже отримують босентан, переконливо доведена не була (див. розділи 4.5 та 5.1).

Одночасне застосування з іншими інгібіторами ФДЕ5

Безпеку та ефективність одночасного застосування силденафілу в терапії пацієнтів, які отримують інші інгібітори ФДЕ5, включно із застосуванням силденафілу в зв'язку з еректильною дисфункцією, для пацієнтів з ЛАГ не оцінювали, отже, таке одночасне застосування не рекомендоване (див. розділи 4.5).

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Вплив інших лікарських препаратів на силденафіл

Дослідження *in vitro*

Метаболічне перетворення силденафілу опосередковане ізоферментами системи цитохрому P450 (CYP) 3A4 (головний шлях) та 2C9 (додатковий шлях). Отже, інгібітори цих ізоферментів можуть знижувати виведення силденафілу, а активатори цих ізоферментів – підсилювати виведення силденафілу. Рекомендації щодо дозування наведені в розділах 4.2 та 4.3.

Дослідження *in vivo*

Була проведена оцінка результатів одночасного перорального застосування силденафілу та епопростену для внутрішньовенного введення (див. розділи 4.8 та 5.1).

Ситенко І. О.

Ефективність та безпеку одночасного застосування силденафілу та інших препаратів, призначених для лікування легеневої артеріальної гіпертензії (таких, як амбрісентан, ілопрост) в контрольованих клінічних дослідженнях не оцінювали. Отже, при такому одночасному застосуванні рекомендована обережність.

Безпеку та ефективність одночасного застосування силденафілу, які отримують інші інгібітори ФДЕ5, в терапії пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією не оцінювали (див. розділи 4.4).

Популяційний фармакокінетичний аналіз даних клінічних досліджень, проведених з включенням пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією показав зниження кліренсу силденафілу та/або зростання біодоступності при пероральному прийомі одночасно із субстратами ізоферментів CYP3A4 та комбінації субстратів ізоферментів CYP3A4 та бета-блокаторів. Це були єдині фактори, що завдавали статистично вірогідного впливу на фармакокінетику силденафілу у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією. Показники експозиції силденафілу у пацієнтів, які отримували субстрати ізоферментів CYP3A4 і субстрати ізоферментів CYP3A4 та бета-блокатори, були на 43% та 66% вищими, відповідно, в порівнянні з такими у пацієнтів, які не отримували лікарські засоби цих класів. Показники експозиції силденафілу були в п'ять разів вищими при прийомі дозою 80 мг тричі на добу в порівнянні з показниками експозиції при прийомі дозою 20 мг тричі на добу. Цей діапазон концентрацій відповідає діапазону зростання показників експозиції силденафілу, встановленому в дослідженнях, проведених для оцінки взаємодії лікарського препарату з інгібіторами ізоферментів CYP3A4 (за винятком найпотужніших інгібіторів ізоферментів CYP3A4, таких, як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір).

Активатори ізоферментів CYP3A4, як представляється, завдає істотного впливу на фармакодинаміку силденафілу у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, що було підтверджено в дослідженні взаємодії з активатором ізоферментів CYP3A4, босентану, *in vivo*.

Одночасне приймання з босентаном (помірним активатором ізоферментів CYP3A4, CYP2C9, а також, можливо, CYP2C19), по 125 мг, двічі на день, та силденафілу, по 80 мг, тричі на день (після досягнення динамічної рівноваги) протягом шести днів здоровими волонтерами призвело до 63% зниження значення AUC силденафілу. Популяційний фармакокінетичний аналіз даних щодо силденафілу, при прийомі дорослими пацієнтами з ЛАГ, включеними до клінічних досліджень, у тому числі 12-тижневого дослідження для оцінки ефективності та безпеки перорального прийому силденафілу, по 20 мг, тричі на день, при доданні до босентану, який пацієнти отримували стабільною дозою (по 62,5 мг – 124 мг, двічі на добу), свідчить про зниження показників експозиції силденафілу при одночасному прийомі з босентаном, подібне до виявленого у здорових волонтерів (див. розділи 4.4 та 5.1).

Необхідний ретельний моніторинг ефективності силденафілу при його застосуванні в терапії пацієнтів, які одночасно приймають активатори ізоферментів CYP3A4, такі, як карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, препарати звирою та рифампіцин.

Одночасне застосування інгібітору протеази ВІЛ, ритонавіру, який є сильнодіючим інгібітором ізоферментів системи цитохрому P450, після досягнення динамічної рівноваги (по 500 мг, двічі на день), та силденафілу (по 100 мг, одноразово), призвело до 300% (в 4 рази) збільшення значення C_{max} силденафілу та 1000% (в 11 разів) значення AUC силденафілу в плазмі крові. Через 24 години вміст силденафілу в плазмі крові залишався на рівні приблизно 200 нг/мл, в порівнянні з приблизно 5 нг/мл при ізольованому прийомі силденафілу. Ці дані відповідають відомому істотному впливу ритонавіру на широкий діапазон субстратів ізоферментів системи цитохрому P450. З урахуванням отриманих результатів фармакокінетичного аналізу, одночасне застосування силденафілу та ритонавіру в терапії пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією протипоказане (див. розділ 4.3).

Одночасне застосування інгібітору протеази ВІЛ, саквінавіру, інгібітору ізоферментів CYP3A4, після досягнення динамічної рівноваги (по 1200 мг, тричі на день), та силденафілу (по 100 мг, одноразово), призвело до 140% збільшення значення C_{max} та 210% значення AUC силденафілу. Силденафіл не впливає на фармакокінетичні характеристики саквінавіру. Рекомендації з дозування наведені в розділі 4.2.

При прийомі силденафілу одноразовою дозою, 100 мг, одночасно з еритроміцином, помірним інгібітором ізоферментів CYP3A4, після досягнення динамічної рівноваги (по 500 мг, двічі на день, протягом 5 днів), збільшення показника системної експозиції (AUC) силденафілу становило 182%.

Сашко І.І. СР

Рекомендації з дозування наведені в розділі 4.2. При прийомі здоровими волонтерами чоловічої статі не були виявлені свідчення впливу азитроміцину (по 500 мг на день протягом 3 днів) на значення AUC, C_{max} , T_{max} , константу швидкості вивільнення або тривалість наступного періоду напіввиведення силденафілу або його головного метаболіту в крові. Коригування дози не потрібне. Циметидин (дозою по 800 мг), інгібітор ізоферментів системи цитохрому P450, не специфічний інгібітор ізоферменту CYP3A4, спричинив 56% збільшення концентрації силденафілу в плазмі крові, при одночасному прийомі з силденафілом (по 50 мг) здоровими волонтерами. Коригування дози не потрібне.

Найпотужніші інгібітори ізоферментів CYP3A4, такі, як кетоконазол та ітраконазол, як очікують, завдаватимуть такого ж ефекту, як ритонавір (див. розділ 4.3). Вплив інгібіторів ізоферментів CYP3A4, таких, як кларитроміцин, телітроміцин та нефазодон, як очікують, завдаватимуть ефекту, проміжному від ефекту ритона віру та таких інгібіторів ізоферментів CYP3A4, як саквінавір або еритроміцин, тобто, семиразове збільшення значень показників експозиції. Отже, рекомендоване коригування дози при застосуванні з інгібіторами ізоферментів CYP3A4 (див. розділ 4.2).

Популяційний фармакокінетичний аналіз даних, отриманих для пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, свідчить про те, що одночасний прийом бета-блокаторів та субстратів ізоферментів CYP3A4 може призвести до додаткового збільшення показників експозиції силденафілу в порівнянні з такими при ізольованому прийомі субстратів ізоферментів CYP3A4.

Грейпфрутовий сік є слабким інгібітором метаболізму ізоферментів CYP3A4 в стінках кишечника, отже, можливе помірне збільшення рівня силденафілу в плазмі крові. Необхідність коригування дози відсутня, втім одночасне застосування силденафілу та грейпфрутового соку не рекомендоване.

Прийом одноразових доз антацидних засобів (гідроксиду магнію/гідроксиду алюмінію) не впливає на біологічну доступність силденафілу.

Одночасний прийом контрацептивів для орального застосування (етинілестрадіол, по 30 мкг, та левоноргестрел, по 150 мкг) не впливає на фармакокінетичні характеристики силденафілу.

Нікоранділ є комбінацією активатора калієвих каналів та нітратів. Внаслідок вмісту нітрату він може викликати істотні взаємодії з силденафілом (див. розділ 4.3).

Вплив силденафілу на інші лікарські засоби

Дослідження in vitro

Силденафіл є слабким інгібітором ізоферментів системи цитохрому 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 ($IK_{50} > 150$ мкмоль).

Відсутні дані щодо взаємодії дипіридамола та неспецифічних інгібіторів фосфодіестерази, таких, як теофілін або дипіридамол.

Дослідження in vivo

Не була продемонстрована взаємодія силденафілу (дозою 50 мг) при одночасному прийомі з тол бутамідом (дозою 250 мг) чи варфарином (дозою 40 мг), метаболічне перетворення яких відбувається за участю ізоферментів CYP2C9.

Силденафіл не завдає істотного впливу на показники експозиції аторвастатину (збільшення значення AUC на 11%), що свідчить про те, що силденафіл не завдає клінічно значущого впливу на ізоферменти CYP3A4.

Взаємодія між силденафілом (при одноразовому прийомі дозою 100 мг) та аценокумаролом виявлена не була.

Силденафіл (при прийомі дозою 50 мг) не збільшує зростання тривалості кровотечі, викликаного ацетилсаліциловою кислотою (дозою по 150 мг).

Силденафіл (дозою 50 мг) не підсилює гіпотензивну дію алкоголю при прийомі здоровими волонтерами, при середньому максимальному рівні алкоголю в крові 80 мг/дл.

В дослідженні, проведеному з включенням здорових волонтерів, силденафіл після досягнення динамічної рівноваги (прийом по 80 мг, тричі на день) призвів до збільшення значення AUC босентану (по 125 мг, двічі на день). Популяційний фармакокінетичний аналіз даних, отриманих в дослідженні, проведеному з включенням дорослих пацієнтів з ЛАГ, які отримували терапію із

Савченко І.І. Ож

застосуванням босентану (по 62,5 мг – 125 мг, двічі на день), показав зростання (20% [95% ДІ: 9,8 – 30,8]) значення AUC босентану при одночасному прийомі силденафілу, після досягнення динамічної рівноваги (прийом по 20 мг, тричі на день), яке було меншим, ніж визначене для здорових волонтерів при одночасному прийомі силденафілу по 80 мг тричі на день (див. розділи 4.4 та 5.1).

В специфічному дослідженні лікарської взаємодії, в якому гіпертензивні пацієнти одночасно отримували силденафіл (по 100 мг) та амлодипін, додаткове зниження систолічного артеріального тиску в положенні горілиць становило 8 мм рт. ст. Відповідне додаткове зниження діастолічного артеріального тиску в положенні горілиць становило 7 мм рт. ст. Показники додаткового зниження артеріального тиску відповідали таким при ізольованому прийомі силденафілу здоровими волонтерами.

В трьох специфічних дослідженнях лікарської взаємодії альфа-блокатор доксазозин (по 4 мг та 8 мг) та силденафіл (дозою 25 мг, 50 мг та 100 мг) одночасно приймали пацієнти з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ГПЗ), стабілізованою доксазозином. У пацієнтів цих досліджень середнє додаткове зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску в положенні горілиць становило 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. та 8/4 мм рт. ст., відповідно, а середнє додаткове зниження артеріального тиску в положенні стоячі становило 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст. та 4/5 мм рт. ст., відповідно. При одночасному отриманні силденафілу та доксазозину пацієнтами, стан яких був стабілізований доксазозином, були отримані нечасті повідомлення про випадки симптоматичної ортостатичної гіпотензії у пацієнтів. Пацієнти повідомляли про запаморочення, слабкість, але не про непритомність. Одночасний прийом силденафілу пацієнтами, що отримують альфа-блокатори, може призвести до симптоматичної гіпотензії у чутливих пацієнтів (див. розділ 4.4).

Силденафіл (одноразовою дозою 100 мг) не впливає на фармакокінетичні характеристики інгібітору протеази ВІЛ, саквінавіру, після досягнення динамічної рівноваги, який є субстратом/інгібітором ізоферментів CYP3A4.

Відповідно до відомого впливу на шляхи оксидів азоту/цГМФ (циклічного гванозинмонофосфату) (див. розділ 5.1), було продемонстровано, що силденафіл підсилює гіпотензивний вплив нітратів, отже, одночасний прийом з донорами оксидів азоту або з нітратами, в будь-якій формі, протипоказане (див. розділ 4.3).

Ріоцигуат: в доклінічних дослідженнях був продемонстрований додатковий вплив на зниження системного артеріального тиску при комбінованому прийомі інгібіторів ФДЕ5 та ріоцигуату. В клінічних дослідженнях було продемонстровано, що ріоцигуат послаблює гіпотензивний вплив інгібіторів ФДЕ5. Докази корисного клінічного впливу комбінованого прийому дослідженою популяцією отримані не були. Одночасний прийом ріоцигуату та інгібіторів ФДЕ5, включно з силденафілом, протипоказане (див. розділ 4.3).

Силденафіл не завдає клінічно значущого впливу на рівень в плазмі в крові оральних контрацептивів (етинілестрадіол, по 30 мкг, та левоноргестрел, по 150 мкг).

Діти та підлітки

Дослідження лікарської взаємодії проводили з включенням лише дорослих.

4.6 Фертильність, вагітність та лактація

Жінки, здатні до народження дитини, та контрацепція для чоловіків та жінок

Оскільки дані щодо впливу силденафілу на жінок в період вагітності, застосування препарату Гранпідам в терапії жінок, здатних для народження дитини, якщо вони не застосовують належні протизаплідні засоби, не рекомендоване.

Вагітність

Дані щодо застосування силденафілу в терапії жінок в період вагітності відсутні. Дослідження на тваринах не свідчать про прямий чи опосередкований шкідливий вплив на перебіг вагітності або розвиток плоду. В дослідженнях та тваринах був виявлений токсичний вплив на постнатальний розвиток (див. розділ 5.3).

З урахуванням відсутності відповідних даних препарат Гранпідам не слід застосовувати в терапії жінок в період вагітності, за винятком випадків, коли воно є абсолютно необхідним.

Савченко І.І. ОН

Годування груддю

Відсутні дані адекватних та належним чином контрольованих досліджень, проведених з включенням жінок в період лактації. Дані, отримані для однієї жінки в період лактації, свідчать про те, що силденафіл та його активний метаболіт, N-десметилсилденафіл потрапляє в грудне молоко в дуже малій кількості. Відсутні клінічні дані щодо небажаного впливу на немовлят, що отримують годування груддю, але отримувана ними кількість, як очікують, не викликать небажаних явищ. Лікарям при призначенні препарату слід ретельно оцінювати клінічну потребу матері в силденафілі та потенційний небажаний вплив на дитину, що отримує годування груддю.

Фертильність

У доклінічних дослідженнях не були виявлені особливі небезпеки для людини, цей висновок ґрунтується на стандартних дослідженнях впливу на фертильність (див. розділ 5.3).

4.7 Вплив на здатність керувати автотранспортними засобами та користуватись механізмами

Силденафіл завдає помірного впливу на здатність керувати автотранспортними засобами та користуватись механізмами.

Оскільки в клінічних дослідженнях силденафілу були отримані повідомлення про випадки запаморочення та зміну зору, пацієнтів слід повідомляти про такий вплив препарату Гранпідам, аби вони враховували це перед керуванням автотранспортними засобами та користуванням механізмами.

4.8 Небажані явища

Резюме профілю безпеки

В головних плацебо контрольованих дослідженнях результатів застосування силденафілу в терапії пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, в цілому 207 пацієнтів були рандомізовані та отримували силденафіл дозами по 20 мг, 40 мг або 80 мг, тричі на день, та 70 пацієнтів були рандомізовані до групи плацебо. Тривалість терапії становила 12 тижнів. Загальна частота випадків відсторонення пацієнтів з груп отримання силденафілу дозами по 20 мг, 40 мг або 80 мг, тричі на день, становила 2,9%, 3,0% та 8,5%, відповідно, в порівнянні з 2,9% в групі плацебо. Пацієнти отримували препарат дозою по 80 мг, тричі на день (в чотири рази перевищує рекомендовану дозу, по 20 мг, тричі на день), і через три роки 87% з 183 пацієнтів й надалі отримували силденафіл дозою 80 мг, тричі на день.

В плацебо контрольованому дослідженні результатів застосування силденафілу в якості допоміжного засобу до внутрішньовенного введення епопростенолу в зв'язку з легеневою артеріальною гіпертензією, в цілому, 134 пацієнти отримували силденафіл (фіксованим режимом збільшення дози, від 20 мг, надалі – 40 мг і 80 мг, тричі на день, в урахуванням переносимості) та епопростенол, а 131 пацієнт отримував плацебо та епопростенол. Тривалість терапії становила 16 тижнів. Загальна частота випадків відсторонення пацієнтів з груп отримання силденафілу/ епопростенолу внаслідок небажаних явищ становила 5,2% в порівнянні з 10,7% в групі плацебо/епопростенолу. Новими небажаними реакціями, частішими в групі силденафілу/ епопростенолу, були гіперемія ока, нечіткість зору, закладеність носу, потовиділення вночі, біль в спині та сухість в роті. Частота відомих небажаних явищ, головного болю, приливів, болю кінцівок та набряків в групі силденафілу/ епопростенолу була вищою, ніж у пацієнтів групи плацебо/епопростенолу. З пацієнтів, що завершили участь в головному етапі дослідження, 242 було включено до довготривалого додаткового етапу дослідження. Пацієнти отримували препарат дозою по 80 мг, тричі на день, і через три роки 68% з 133 пацієнтів й надалі отримували силденафіл дозою 80 мг, тричі на день.

В двох плацебо контрольованих дослідженнях небажані явища були, як правило, низького – середнього ступеня тяжкості. Найчастішими небажаними реакціями (частота перевищує чи дорівнює 10%) при отриманні силденафілу в порівнянні з плацебо були головний біль, приливи, диспепсія, діарея та біль кінцівок.

Перелік небажаних реакцій у формі таблиці

Небажані реакції, відмічені у > 1% пацієнтів, що отримували силденафіл, та були частішими (різниця > 1%) в групі силденафілу в головному дослідженні, або вказані в сукупній базі даних обох плацебо контрольованих досліджень, проведених з включенням пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, при отриманні препарату дозами 20, 40 або 80 мг, тричі на день, вказані в таблиці нижче, з розподілом на класи та за частотою (дуже часті [$\geq 1/10$], часті [від $\geq 1/100$ до $< 1/10$], нечасті

Самемоті. Ф.

[від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$] та частота невідома [не може бути оцінена за наявними даними]) В кожній групі за частотою небажані реакції названі в порядку зниження серйозності.

Явища, відмічені протягом післяреєстраційного періоду, вказані курсивом.

Клас системи органів, MedDRA (ред. 14.0)	Небажана реакція
Інфекційні захворювання та паразитарні інвазії	
Часті	запалення підшкірних тканин, грип, бронхіт, синусит, риніт, гастроентерит
Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи	
Часті	анемія
Порушення метаболізму та розлади харчування	
Часті	затримка рідини
Порушення з боку психічної системи	
Часті	безсоння, тривожність
Порушення з боку нервової системи	
Дуже часті	головний біль
Часті	мігрень, тремор, парестезія, відчуття печіння, гіпоестезія
Порушення з боку органу зору	
Часті	крововиливи в сітківку, погіршення зору, нечіткість зору, світлобоязнь, хроматопсія, цианопсія, подразнення ока, гіперемія ока
Нечасті	зниження гостроти зору, диплопія, аномальне відчуття в оку
Частота невідома	<i>Передня ішемічна нейропатія зорового нерва (NAION)*, оклюзія судин сітківки*, дефект полів зору*</i>
Порушення з боку органу слуху та рівноваги	
Часті	вестибулярне запаморочення
Частота невідома	<i>раптова втрата слуху</i>
Порушення з боку судин	
Дуже часті	приливи
Частота невідома	<i>гіпотензія</i>
Порушення з боку респіраторної системи, органів грудного відділу та середостіння	
Часті	носова кровотеча, кашель, закладеність носу
Порушення з боку шлунково-кишкової системи	
Дуже часті	діарея, диспепсія
Часті	гастрит, гастроєзофагеальна рефлексна хвороба, геморой, здуття черева, сухість в роті
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	
Дуже часті	алопеція, еритема, потіння вночі
Частота невідома	<i>шкірні висипки</i>
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучних тканин	
Дуже часті	біль кінцівок
Частота невідома	міальгія, біль в спині
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	
Нечасті	гематурія
Порушення з боку репродуктивної системи та молочної залози	
Нечасті	кровотеча з пенісу, гематоспермія, гінекомастія
Частота невідома	<i>пріапізм, підсилення ерекції</i>
Системні порушення та порушення на ділянці введення	
Часті	пірексія

* Ці небажані явища/реакції були відмічені у пацієнтів, які приймали силденафіл в зв'язку з порушенням еректильної функції у чоловіків (MED).

Самсоніт.СФ

Діти та підлітки

У плацебо контрольованому дослідженні результатів застосування силденафілу в терапії пацієнтів віком від 1 до 17 років з легеневою артеріальною гіпертензією, в цілому, 174 пацієнти отримували тричі на добу або низьку (по 10 мг для пацієнтів з масою тіла > 20 кг; жоден з пацієнтів з масою тіла ≤ 20 кг не отримував низьку дозу), або середню (по 10 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 8 – 20 кг; 20 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 20 – 45 кг, 40 мг для пацієнтів з масою тіла > 45 кг), або високу дозу ((по 20 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 8 – 20 кг; 40 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 20 – 45 кг, 80 мг для пацієнтів з масою тіла > 45 кг) силденафілу та 60 пацієнтів отримували плацебо.

Профіль небажаних реакцій у дітей та підлітків, встановлений в цьому дослідженні, як правило, відповідав такому у дорослих (див. таблицю вище). Найчастішими небажаними реакціями (частота ≥ 1%) у пацієнтів, які отримували силденафіл (усіма дозами), та з частотою, яка на > 1% перевищувала частоту в групі плацебо, були пірексія, інфекції верхніх дихальних шляхів (частота кожного 11,5%), блювота (10,9%), підсилення ерекції (включно зі спонтанною ерекцією у пацієнтів чоловічої статі) (9,0%), нудота, бронхіт (4,6% кожне), фарингіт (4,0%), ринорея (3,4%), пневмонія та риніт (2,9% кожне).

З 234 дітей та підлітків, пацієнтів, що отримували лікування в короткотривалому, плацебо контрольованому дослідженні, 220 пацієнтів були включені в довготривалий додатковий етап. Пацієнти, які отримували силденафіл, продовжували його прийом тим саме режимом, а пацієнти, що отримували плацебо в короткотривалому етапі, були рандомізовано переведені на силденафіл.

Найчастіші небажані реакції, відмічені в коротко- та довготривалому етапах дослідження, в цілому, були подібними. Небажаними реакціями, відміченими у > 10% з 229 пацієнтів, що отримували силденафіл (усіма дозами, включно з дев'ятьма пацієнтами, що не взяли участь в довготривалому дослідженні), були інфекції верхніх дихальних шляхів (31%), головний біль (26%), блювота (22%), бронхіт (20%), фарингіт (18%), пірексія (17%), діарея (15%), грип та носові кровотечі (12% кожне). Ступінь тяжкості більшості з цих небажаних реакцій був від низького до середнього.

Серйозні небажані явища були відмічені у 94 (41%) з 229 пацієнтів з груп отримання силденафілу. З 94 пацієнтів, які повідомили про серйозне небажане явище, 14/55 (25,5%) отримували препарат низькою дозою, 35/74 (47,3%) – середньою дозою, та 45/100 (45%) – високою дозою. Найчастішими серйозними небажаними явищами, частота яких становила ≥ 1% у пацієнтів з груп отримання силденафілу (усіма дозами) були пневмонія (7,4%), серцева недостатність, легенева гіпертензія (5,2% кожне), інфекції верхніх дихальних шляхів (3,1%), недостатність правого шлуночка, гастроентерит (кожне 2,6%), втрата свідомості, бронхіт, бронхопневмонія, легенева артеріальна гіпертензія (2,2% кожне), біль в грудях, карієс (1,7% кожне), кардіогенний шок, вірусний гастроентерит, інфекції сечовивідних шляхів (кожне 1,3%).

Наступні серйозні небажані явища були класифіковані, як пов'язані з лікуванням: ентероколіт, судоми, реакції підвищеної чутливості, свистяче дихання, гіпоксія, нейросенсорна глухота та вентрикулярна аритмія.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського препарату є дуже важливим. Це забезпечує можливість подальшого моніторингу співвідношення користі – ризику застосування лікарського засобу. Спеціалістів в галузі охорони здоров'я просять повідомляти про підозрювані небажані реакції через національну систему повідомлень, вказану в Додатку V.

4.9 Передозування

В дослідженнях з прийомом волонтерами однією дозою, аж до 800 мг, небажані реакції були подібними до тих, що спостерігали при застосуванні нижчими дозами, але частота їхнього виникнення та ступінь тяжкості зростала. При одноразовому прийомі дозою 200 мг частота небажаних реакцій (головний біль, приливи, запаморочення, диспепсія, закладеність носа, та порушення зору) зростала.

У випадку передозування необхідна відповідна підтримувальна терапія. Не очікується, що діаліз сприятиме прискоренню виведення силденафілу, через його високу здатність до зв'язування з білками плазми крові, а також відсутність виведення з сечею.

Самченко Т. О.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

~~Фармакотерапевтична група: урологічні засоби, засоби, застосовувані при порушенні еректильної функції, код АТХ: G04BE03~~

Механізм дії

Силденафіл є сильнодіючим та селективним інгібітором специфічної фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ5) циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), ферменту, відповідного за розпад цГМФ. Цей фермент присутній не лише в кавернозному тілі пенісу, але в судинах легенів. Отже, силденафіл збільшує вміст цГМФ в клітинах гладких м'язів легенів, завдяки чому відбувається їхня релаксація. У пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією такий ефект призводить до вазодилатації судинного ложа легенів, а також, меншою мірою, вазодилатацію системних судин в цілому.

Фармакодинамічний вплив

В дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що силденафіл селективно впливає на ФДЕ5. Його вплив на ФДЕ5 є більшим, ніж на інші фосфодіестерази. Така селективність в 10 разів перевищує селективність у відношенні до ФДЕ6, яка бере участь в шляхах перетворення світла в сітківці. Також селективність в 80 разів перевищує селективність у відношенні до ФДЕ1, в 700 разів – у відношенні до ФДЕ 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 та 11. Зокрема, селективність у відношенні до ФДЕ5 в 4000 разів перевищує селективність до ФДЕ3, цАМФ-специфічної ізоформи фосфодіестерази, важливої для контролю скоротної здатності серця.

Силденафіл викликає незначне та тимчасове зниження системного артеріального тиску, що, в більшому випадку не призводить до клінічних ефектів. Після тривалого прийому дозою по 80 мг тричі на добу пацієнтами з системною гіпертензією середнє зниження, в порівнянні з показниками до початку лікування, систолічного та діастолічного артеріального тиску становило 9,4 мм рт. ст. та 9,1 мм рт. ст., відповідно. Після тривалого прийому дозою по 80 мг тричі на добу пацієнтами з легеневою артеріальною гіпертензією зниження артеріального тиску було меншим (зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску на 2 мм рт. ст.). При прийомі рекомендованою дозою, 20 мг, тричі на добу, зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску не відбувалось.

При одноразовому прийомі силденафілу дозами до 100 мг здоровими волонтерами клінічно значущі зміни результатів ЕКГ обстежень були відсутні. Після тривалого прийому дозою по 80 мг тричі на добу пацієнтами з легеневою артеріальною гіпертензією клінічно значущі зміни результатів ЕКГ обстежень виявлені не були.

В дослідженні гемодинамічного впливу однократної дози силденафілу 100 мг при прийомі 14 пацієнтами з тяжкою ішемічною хворобою серця (ІХС) (стеноз щонайменше однієї коронарної артерії > 70%), середнє зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску в стані спокою становило 7% та 6%, відповідно, в порівнянні з показниками до прийому. Середнє зниження легеневого артеріального тиску становило 9%. Силденафіл не впливає на серцевий викид та не зменшує кровоток через коронарні артерії, уражені стенозом.

Незначна та тимчасова зміна здатності розрізняти кольори (синій/зелений) була виявлена у деяких пацієнтів за результатами відтінкового тесту Фрнсуорта-Манселла (100 відтінків) через одну годину після прийому дози 100 мг, через дві години цей ефект вже зникав. Гіпотетично механізм такої зміни здатності розрізняти кольори пов'язаний з інгібуванням ФДЕ6, ізоформи, що бере участь в каскаді перетворення світла в сітківці. Силденафіл не впливає на гостроту та контрастність зору. В плацебо контрольованому дослідженні з включенням малої кількості пацієнтів з підтвердженою ранньою віковою макулярною дегенерацією (n = 9), прийом силденафілу (однією дозою 100 мг) не завдав вірогідного впливу на результати проведених зорових тестів (гостроти зору, сітка Амслера, здатності розрізняти кольори [імітація світлофора], для оцінки полів зору з використанням аналізатора Хамфрі та з фото стресом).

Клінічна ефективність та безпека

Ефективність застосування в терапії дорослих пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ)

Проведене рандомізоване подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження з включенням 278 пацієнтів з первинною легеневою гіпертензією, ЛАГ, асоційованою із захворюванням сполучних

Саме то 17.04

тканин, та ЛАГ після хірургічного втручання в зв'язку з уродженим пороком серця. Пацієнти були рандомізовані до однієї з чотирьох терапевтичних груп: прийому плацебо, силденафілу по 20 мг, силденафілу по 40 мг та силденафілу по 80 мг, тричі на добу. З 278 рандомізованих пацієнтів 277 отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікарського препарату. Популяція дослідження складалась з 68 (25%) чоловіків та 209 (75%) жінок, середній вік пацієнтів становив 49 років (діапазон: 18 – 81 рік), результат шестихвилинного тесту з ходою до початку лікування становив 100 – 450 м, включно (середній: 344 м). У 175 (63%) включених пацієнтів була діагностовано первинна легенева гіпертензія, у 84 (30%) – ЛАГ, асоційована із захворюванням сполучних тканин, та у 18 (7%) пацієнтів була діагностована ЛАГ після хірургічного втручання в зв'язку з уродженим пороком серця. Функціональний стан більшості пацієнтів був класифікований, як відповідний класу II (107/277, 39%) або III (160/277, 58%) за класифікацією BOO3, середній результат шестихвилинного тесту з ходою становив 378 м та 326 м, відповідно; менша кількість пацієнтів належала до класу I (1/277, 0,4%) чи IV (9/277, 3%) до початку лікування. Пацієнти з фракцією викиду лівого шлуночка < 45% або фракцією скорочення викиду з лівого шлуночка < 0,2 в дослідження не включали.

Силденафіл (або плацебо) додавали до основної терапії, отримуваної пацієнтами, яка складалась з комбінації антикоагулянтів, дигоксину, блокаторів кальцієвих каналів, сечогінних засобів або кисневої підтримки. Застосування простацикліну, аналогів простацикліну та антагоністів рецепторів ендотеліну, в якості допоміжних засобів, не дозволялось, також було недозволеним застосування аргініну. Пацієнтів, для яких попередня терапія із застосуванням босентану була неефективною, в дослідження не включали.

Первинним кінцевим критерієм ефективності була зміна, в порівнянні з показниками до початку лікування, результату шестихвилинного тесту з ходою (6MWD) через 12 тижнів. Статистично вірогідне збільшення дистанції, за результатами тесту 6MWD, було відмічене в усіх трьох групах прийому силденафілу різними дозами в порівнянні з результатами в групі плацебо. Скориговане на результати в групі плацебо збільшення дистанції, за результатами тесту 6MWD, становило 45 м ($p < 0,0001$), 46 м ($p < 0,0001$) та 50 м ($p < 0,0001$) в групах прийому силденафілу дозами 20 мг, 40 мг та 80 мг, тричі на день, відповідно. Вірогідна різниця результатів в групах прийому силденафілу різними дозами була відсутня. Для пацієнтів з результатом тесту 6MWD < 325 м вища ефективність була досягнута при прийомі препарату вищою дозою (скориговане на результати в групі плацебо збільшення дистанції на 58 м, 65 м та 87 м при прийомі силденафілу дозами 20 мг, 40 мг та 80 мг, тричі на день, відповідно).

Аналіз даних щодо функціонального класу за класифікацією BOO3 свідчить про статистично вірогідне збільшення результатів тесту 6MWD в групі прийому дозою 20 мг. Для пацієнтів, належних до класу II та III скориговане на результати в групі плацебо збільшення дистанції становило 49 м ($p = 0,0007$) та 45 м ($p = 0,0031$), відповідно.

Покращення результатів тесту 6MWD було очевидним після чотирьох тижнів лікування, і цей ефект зберігався через 8 та 12 тижнів. Отримані результати, як правило, відповідали характеристикам підгруп за етіологією (первинне захворювання та ЛАГ, асоційована з хворобою сполучних тканин), за функціональним станом за класифікацією BOO3, статтю, расовою приналежністю, локацією, середніми значеннями PAP (тиск в легеневих артеріях) та PVRI (індекс резистентності легеневих судин).

У пацієнтів, при отриманні силденафілу усіма дозами, було виявлене статистично вірогідне зниження середнього показника тиску в легеневих артеріях (mPAP) та резистентності легеневих судин (PVR) в порівнянні з показниками в групі плацебо. Скоригований на результати в групі плацебо вплив на mPAP становив -2,7 мм рт. ст. ($p = 0,04$), -3,0 мм рт. ст. ($p = 0,01$) та -5,1 мм рт. ст. ($p < 0,0001$) в групах прийому силденафілу дозами 20 мг, 40 мг та 80 мг, тричі на день, відповідно. Скоригований на результати в групі плацебо вплив на PVR становив -178 дин.сек/см⁵ ($p = 0,0051$), -195 дин.сек/см⁵ ($p = 0,0017$) та -320 дин.сек/см⁵ ($p = 0,0001$) в групах прийому силденафілу дозами 20 мг, 40 мг та 80 мг, тричі на день, відповідно. Відсоткове зниження через 12 тижнів в групах прийому силденафілу дозами 20 мг, 40 мг та 80 мг, тричі на день, значення PVR (11,2%, 12,9%, 23,3%) було пропорційно більшим, ніж зниження резистентності системних судин (SVR) (7,2%, 5,9%, 14,4%). Вплив силденафілу на смертність не оцінювали.

Для більшої кількості пацієнтів при прийомі силденафілу усіма дозами (тобто, для 28%, 36% та 42% пацієнтів, які отримували силденафіл дозами 20 мг, 40 мг та 80 мг, тричі на день, відповідно) було

Самсоні І.І.

продемонстровано покращення функціонального стану принаймні на один клас за класифікацією ВООЗ через 12 тижнів в порівнянні з показниками в групі плацебо (7%). Значення відповідних коефіцієнтів ризику становило 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) та 5,75 ($p < 0,0001$).

Дані щодо довготривалої виживаності пацієнтів, що не отримували препарат раніше

Пацієнти, включені до головного дослідження, відповідали критеріям включення і до довготривалого додаткового етапу відкритої терапії. Через три роки 87% пацієнтів отримували препарат дозою 80 мг, тричі на день. В цілому, 207 пацієнтів отримували силденафіл в цьому головному дослідженні, довготривалу виживаність оцінювали мінімум за три роки. Для цієї популяції оцінка виживаності за Капланом-Майером за 1, 2 та 3 роки становила 96%, 91% та 82%, відповідно. Виживаність пацієнтів з функціональним станом II за класифікацією ВООЗ до початку лікування за 1, 2 та 3 роки становила 99%, 91% та 84%, відповідно, а для пацієнтів з функціональним станом III за класифікацією ВООЗ до початку лікування становила 94%, 90% та 81%, відповідно.

Ефективність застосування в терапії пацієнтів з ЛАГ (в комбінації з епопростенолом)

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження було проведене з включенням 267 пацієнтів з ЛАГ, стан яких був стабілізований внутрішньовенним введенням епопростенолу. Пацієнтами з ЛАГ були пацієнти з первинною легеневою гіпертензією (212/267, 79%) та ЛАГ, асоційованою із захворюванням сполучних тканин (55/267, 21%). Функціональний стан більшості пацієнтів був класифікований, як відповідний класу II (68/267, 26%) або III (175/267, 66%) за класифікацією ВООЗ, менша кількість пацієнтів належала до класу I (3/267, 1%) чи IV (16/267, 6%) до початку лікування, для кількох пацієнтів (5/267, 2%) функціональний стан за класифікацією ВООЗ не визначений. Пацієнти були рандомізовані до групи плацебо або силденафілу (фіксованим режимом збільшення доз з 20 мг до 40 мг і надалі до 80 мг, тричі на день, з урахуванням переносимості), в комбінації з внутрішньовенним введенням епопростенолу.

Первинним кінцевим критерієм ефективності була зміна, в порівнянні з показниками до початку лікування, результату шестихвилинного тесту з ходьбою (6MWD) через 16 тижнів. Було відмічено статистично вірогідне збільшення результату шестихвилинного тесту з ходьбою в групі силденафілу в порівнянні з результатами в групі плацебо. Скориговане на результати в групі плацебо середнє збільшення дистанції для пацієнтів з групи силденафілу перевищувало результат в групі плацебо на 26 м (95% ДІ: 10,8 – 41,2) ($p = 0,0009$). Для пацієнтів з результатом тесту 6MWD ≥ 325 м до початку лікування ефект лікування становив 38,4 м на користь силденафілу; для пацієнтів з результатом тесту 6MWD < 325 м до початку лікування ефект лікування становив 2,3 м на користь плацебо. Для пацієнтів з первинною ЛАГ ефект лікування становив 31,1 м в порівнянні з 7,7 м для пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з хворобою сполучних тканин. Різниця результатів для рандомізованих підгруп може бути випадковою, оскільки об'єм вибірки був невеликим.

У пацієнтів, які отримували силденафіл, було виявлене статистично вірогідне зниження середнього показника тиску в легневих артеріях (mPAP) в порівнянні з показниками в групі плацебо. Середній скоригований на результати в групі плацебо вплив становив -3,9 мм рт. ст. на користь силденафілу (95% ДІ: -5,7 – -2,1) ($p = 0,00003$). Час до клінічного погіршення був вторинним кінцевим показником, визначеним, як тривалість періоду після рандомізації до першого випадку клінічного погіршення (смерть, трансплантація легенів, початок терапії із застосуванням босентану або клінічне загострення, в зв'язку з яким необхідна зміна режиму дозування епопростенолу). Терапія із застосуванням силденафілу вірогідно збільшила час до клінічного погіршення ЛАГ в порівнянні із показниками в групі плацебо ($p = 0,0074$). Клінічне погіршення було діагностовано у 23 пацієнтів з групи плацебо (17,6%) в порівнянні з вісьмома пацієнтами з групи силденафілу (6,0%).

Дані щодо довготривалої виживаності пацієнтів, що отримували епопростенол

Пацієнти, включені до дослідження результатів застосування препарату на додаток до епопростенолу, відповідали критеріям включення до довготривалого додаткового етапу відкритої терапії. Через три роки 68% пацієнтів отримували препарат дозою 80 мг, тричі на день. В цілому, 134 пацієнтів отримували силденафіл в головному дослідженні, довготривалу виживаність оцінювали мінімум за три роки. Для цієї популяції оцінка виживаності за Капланом-Майером за 1, 2 та 3 роки становила 92%, 81% та 74%, відповідно.

Ефективність застосування в терапії пацієнтів з ЛАГ (в комбінації з босентаном)

Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо контрольоване дослідження було проведене з включенням 103 пацієнтів з ЛАГ з клінічно стабільним станом (ФС за класифікацією ВООЗ II та III), які

Сенченко І.І.

отримували босентан протягом щонайменше трьох місяців. Пацієнтами з ЛАГ були пацієнти з первинною ЛАГ та ЛАГ, асоційованою із захворюванням сполучних тканин. Пацієнти були рандомізовані до групи плацебо або силденафілу (по 20 мг тричі на день) в комбінації з босентаном (дозою 62,5 – 125 мг, двічі на добу). Первинним кінцевим критерієм ефективності була зміна, в порівнянні з показниками до початку лікування, результату шестихвилинного тесту з ходьбою (6MWD) через 12 тижнів. Отримані результати свідчать про відсутність вірогідної різниці середньої зміни, в порівнянні з показниками до початку лікування, дистанції, пройденою в тесті 6MWD, пацієнтами з групи силденафілу (20 мг, тричі на день) та плацебо (13,62 м [95% ДІ: -3,89 – 31,12] та 14,08 м [95% ДІ: -1,78 – 29,95], відповідно).

Була відмічена різниця результатів тесту 6MWD для пацієнтів з первинною ЛАГ та ЛАГ, асоційованою з хворобою сполучних тканин. Для пацієнтів з первинною ЛАГ (67 пацієнтів) середня зміна, в порівнянні з показниками до початку лікування, становила 26,39 м (95% ДІ: 10,70 – 42,08) та 11,84 м (95% ДІ: -8,83 – 32,52) в групах силденафілу та плацебо, відповідно. Втім для пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з хворобою сполучних тканин (36 пацієнтів) середня зміна, в порівнянні з показниками до початку лікування, становила -18,32 м (95% ДІ: -65,66 – 29,02) та 17,50 м (95% ДІ: -9,41 – 44,41) в групах силденафілу та плацебо, відповідно.

Як правило, небажані явища в обох терапевтичних групах (силденафіл плюс босентан в порівнянні з ізольованим застосуванням босентану) були подібними та відповідали відомому профілю силденафілу при застосуванні в формі монотерапії (див. розділі 4.4 та 4.5).

Діти та підлітки

Легенева артеріальна гіпертензія

В цілому 234 пацієнти віком від 1 до 17 років отримували лікування в рандомізованому подвійному сліпому багатоцентровому плацебо контрольованому дослідженні в паралельних групах для визначення оптимальної дози. Пацієнти (38% чоловічої статі та 62% жіночої статі) мали масу тіла ≥ 8 кг, первинну легеневу гіпертензію (ПЛГ) (33%) або ЛАГ, асоційовану з уродженою хворобою серця (системно – легеневе шунтування – 37%, хірургічна реконструкція – 30%). В цьому дослідженні 63 з 234 (27%) пацієнтів були віком < 7 років (в групі силденафілу низькою дозою – 2, середньою дозою – 17, високою дозою – 28, плацебо – 16), та 171 з 234 (73%) були віком сім років та більше (в групі силденафілу низькою дозою – 40, середньою дозою – 38, високою дозою – 49, плацебо – 44). Функціональний стан більшості пацієнтів до початку лікування був класифікований, як відповідний класу I (75/234, 32%) або II (120/234, 51%) за класифікацією ВООЗ, менша кількість пацієнтів належала до класу III (35/234, 15%) чи IV (1/234, 0,4%), для кількох пацієнтів (3/234, 1,3%) функціональний стан за класифікацією ВООЗ не визначений.

Пацієнти не отримували раніше специфічну терапію в зв'язку з ЛАГ, в період участі в дослідженні застосування простацикліну, аналогів простацикліну та антагоністів рецепторів ендотеліну не дозволялось, також було недозволеним застосування аргініну, нітратів, альфа-блокаторів та сильнодіючих інгібіторів ізоферментів CYP450 3A4.

Первинною задачею цього дослідження була оцінка 16-тижневого постійного застосування силденафілу, перорально, в терапії дітей та підлітків, за показниками покращення здатності переносити фізичне навантаження, вимірюваної за результатами кардіопульмонального тесту з фізичним навантаженням (СРЕТ), який проводили пацієнтам, чий розвиток це дозволяв, $n = 115$). Вторинними кінцевими критеріями були результати моніторингу гемодинаміки, оцінки симптоматики, зміна функціонального стану за класифікацією ВООЗ, зміни основної терапії та оцінка якості життя.

Пацієнти були розподілені до однієї з трьох груп отримання силденафілу, низькою (10 мг), середньою (10 – 40 мг) та високою дозою (20 – 80 мг) тричі на день, або плацебо. Фактична доза прийому в кожній з груп залежала від маси тіла (див. Розділ 4.8). Кількість пацієнтів, які отримували підтримувальну терапію до початку лікування (антикоагулянти, дигоксин, блокатори кальцієвих каналів, сечогінні засоби та/або кисень) була однаковою для комбінованої групи застосування силденафілу (47,7%) та групи плацебо (41,7%).

Первинним кінцевим критерієм була скоригована на результати в групі плацебо відсоткова зміна максимального значення VO_2 , в порівнянні з показниками до початку лікування, через 16 тижнів, за результатами СРЕТ тесту, для комбінованої групи застосування силденафілу (Таблиця 2). В цілому,

Розподіл

106 з 234 (45%) пацієнтів могли пройти СРЕТ тест, ними були діти віком ≥ 7 років, чий фізичний розвиток дозволяв пройти тестування. Дітей віком < 7 років (силденафіл, усіма дозами = 47, плацебо = 16) оцінювали лише за вторинними кінцевими критеріями. Середні значення максимального об'єму спожитого кисню (VO_2) до початку лікування були порівняними для пацієнтів з груп застосування силденафілу (17,37 – 18,03 мл/кг/хв.), та трохи більшим для пацієнтів з групи плацебо (20,02 мл/кг/хв.). Результати головного аналізу (порівняння результатів для пацієнтів з комбінованої групи застосування силденафілу та пацієнтів з групи плацебо) свідчать про відсутність статистичної вірогідності ($p = 0,056$) (див. Таблицю 2). Розрахункова різниця показників при прийомі силденафілу середньою дозою та при прийомі плацебо становила 11,33% (65% ДВ: 1,72 – 20,94) (див. Таблицю 2).

Таблиця 2: коригована на плацебо відсоткова зміна, в порівнянні з показниками до початку лікування, максимального значення VO_2 в групах активної терапії

Терапевтична група	Розрахункова різниця	95% довірчий інтервал
Низька доза (n = 24)	3,81	-6,11 – 13,73
Середня доза (n = 26)	11,33	1,72 – 20,94
Висока доза (n = 27)	7,98	-1,64 – 17,60
Комбінована група (n = 77)	7,71 ($p = 0,056$)	-0,19 – 15,60

n = 29 для групи плацебо.

Розрахункові значення отримані за результатами коваріаційного аналізу, зі стандартизацією за коваріатами, максимальним значенням VO_2 до початку лікування, етіологією та масою тіла.

Пов'язані з дозою покращення були виявлені за значеннями індексу резистентності легеневих судин (PVRI) та середнього значення тиску в легеневих артеріях (mPAP). В групах прийому силденафілу середньою та високою дозою було виявлено зниження значення PVRI в порівнянні зі значеннями в групі плацебо, 18% (95% ДІ: 2% - 32%) та 27% (95% ДІ: 14% - 39%), відповідно; в той же час для групи прийому низькою дозою вірогідна різниця з результатами в групі плацебо була відсутня (різниця 2%). В групах прийому силденафілу середньою та високою дозою було виявлено зниження значення mPAP в порівнянні зі значеннями до початку лікування, в порівнянні з такою в групі плацебо, -3,5 мм рт. ст. (95% ДІ: -8,9 – 1,9) та -7,3 мм рт. ст. (95% ДІ: -12,4 – -2,1), відповідно; в той же час для групи прийому низькою дозою вірогідна різниця з результатами в групі плацебо була незначною (різниця 1,63 мм рт. ст.). Також було відмічено покращення серцевого індексу в усіх трьох групах застосування силденафілу, в порівнянні з показниками в групі плацебо, на 10%, 4% та 15%, в групах прийому низькою, середньою та високою дозою, відповідно.

Вірогідне покращення функціонального класу, в порівнянні з плацебо, було продемонстровано лише для пацієнтів з групи прийому силденафілу високою дозою. Коефіцієнти ризику в групах застосування силденафілу низькою, середньою та високою дозою, в порівнянні з плацебо, становили 0,6 (95% ДІ: 0,18 – 2,01), 2,25 (95% ДІ: 0,75 – 6,69) та 4,52 (95% ДІ: 1,56 – 13,10), відповідно.

Дані довготривалого додаткового етапу

З 234 дітей та підлітків, які отримували лікування в короткотривалому, плацебо контрольованому дослідженні, 220 пацієнтів було включено до довготривалого додаткового етапу дослідження. Пацієнти, які отримували плацебо в короткотривалому дослідженні, були рандомізовано розподілені до груп прийому силденафілу; пацієнти з масою тіла ≤ 20 кг, були розподілені до груп прийому середньою або високою дозою (1:1), а пацієнти з масою тіла > 20 кг були розподілені до груп прийому низькою, середньою або високою дозою (1:1:1). З 229 пацієнтів, які отримували силденафіл, 55, 74 та 100 пацієнтів потрапили до груп прийому низькою, середньою або високою дозою, відповідно. В короткотривалому та довготривалому дослідженнях загальна індивідуальна тривалість терапії, від початку подвійної сліпої терапії становила від 3 до 3129 днів. Для комбінованої групи силденафілу медіана тривалості терапії із застосуванням силденафілу становила 1696 днів (за винятком п'яти пацієнтів, які отримували плацебо в період подвійної сліпої терапії, та не отримували лікування в додатковому етапі).

Оцінки виживаності Каплана-Майєра за три роки для пацієнтів з масою тіла > 20 кг до початку лікування становили 94%, 93% та 85% для пацієнтів з груп прийому низькою, середньою або високою дозою, відповідно; для пацієнтів з масою тіла ≤ 20 кг до початку лікування оцінки виживаності становили 94% та 93% для пацієнтів з груп прийому середньою та високою дозою, відповідно (див. розділи 4.4 та 4.8).

Лансето 7.7.17

Протягом проведення дослідження було зареєстровано 42 випадки смерті, або в період терапії, або в період наступного спостереження. До рішення Комітету з моніторингу даних щодо переведення пацієнтів на нижчу дозу, яке ґрунтувалось на зростанні смертності зі збільшенням доз силденафілу, було зареєстровано 37 випадків смерті. З цих 37 випадків смерті кількість (%) смертей становила 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%) та 22/200 (22%) в групах прийому силденафілу низькою, середньою або високою дозою, відповідно. Ще п'ять випадків смерті були зареєстровані після завершення терапії. Причини смерті були пов'язані з ЛАГ. В терапії дітей та підлітків з ЛАГ препарат не слід застосовувати дозами, вищими за рекомендовані (див. розділи 4.2 та 4.4).

Максимальне значення VO_2 оцінювали через один рік після початку плацебо контрольованої терапії. З пацієнтів, що отримували силденафіл, і чий розвиток надавав можливість проведення СРЕТ, у 59/114 пацієнтів (52%) погіршення максимального значення VO_2 після початку прийому силденафілу було відсутнє. Так саме, функціональний стан за класифікацією ВООЗ 191 з 229 пацієнтів (83%), які отримували силденафіл, або не змінився, або покращився.

Стійка легенева гіпертензія новонароджених

Рандомізоване, подвійне сліпе, в двох паралельних групах, плацебо контрольоване дослідження було проведене з включенням 59 новонароджених зі стійкою легеневою гіпертензією новонароджених (PPHN) або гіпоксичною дихальною недостатністю (HRF) та з ризиком розвитку PPHN, з індексом оксигенації (OI) > 15 та < 60 . Первинною задачею була оцінка ефективності та безпеки в/в введення силденафілу, на додаток до інгаляційного оксиду азоту (iNO) в порівнянні з ізолюваним застосуванням iNO.

Додатковими первинними кінцевими критеріями була частота випадків відсутності ефективності лікування, визначеної, як потреба в додатковому лікуванні в зв'язку з PPHN, потреба в екстракорпоральній мембранній оксигенації (ЕКМО) або смерть в період дослідження; а також час отримання iNO після початку в/в введення досліджуваного лікарського препарату для пацієнтів, для яких терапія була ефективною. Різниця частоти випадків відсутності ефективності лікування для двох терапевтичних груп не досягла рівня статистичної вірогідності (27,6% та 20,0% в групі iNO + в/в введення силденафілу та в групі iNO + плацебо, відповідно). Для пацієнтів, для яких терапія була ефективною, середня тривалість періоду отримання iNO після початку в/в введення досліджуваного лікарського препарату була однаковою, приблизно 4,1 дня, для пацієнтів обох терапевтичних груп.

Небажані явища після початку лікування та серйозні небажані явища були відмічені у 22 (75,9%) та 7 (24,1%) пацієнтів з групи iNO + в/в введення силденафілу, відповідно, та 19 (63,3%) та 2 (6,7%) пацієнтів з групи iNO + плацебо, відповідно. Найчастішим небажаним явищем після початку лікування були гіпотензія (8 [27,6%] пацієнтів), гіпокаліємія (7 [24,1%] пацієнтів), анемія та синдром відміни лікарського препарату (4 [13,8] пацієнтів, кожне) та брадикардія (3 [10,3] пацієнти) в групі iNO + в/в введення силденафілу та пневмоторакс (4 [13,3%] пацієнти), анемія, набряк, гіпербілірубінемія, збільшення вмісту С-реактивного білку та гіпотензія (3 [10,0] пацієнтів, кожне) в групі iNO + плацебо (див. розділ 4.2).

5.2 Фармакокінетичні властивості

Абсорбція

Силденафіл зазнає швидкої абсорбції. Максимальна спостережена концентрація досягається через 30 – 120 хвилин (медіана – 60 хв.) після перорального прийому натще. Середня абсолютна біологічна доступність при пероральному прийомі становить 41% (діапазон 25 – 63%). Після перорального прийому силденафілу тричі на день значення AUC та C_{max} силденафілу зростають пропорційно прийнятій дозі в діапазоні 20 – 40 мг. Після перорального прийому дозою 80 мг тричі на день збільшення вмісту силденафілу в плазмі крові перевищує пропорційне. У пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією біологічна доступність силденафілу при пероральному прийомі дозою 80 мг тричі на день перевищує, в середньому, на 43% (90% ДІ: 27 – 60%) показники при прийомі нижчими дозами.

При прийомі силденафілу з їжею швидкість абсорбції знижувалась, середнє зростання значення T_{max} становило 60 хв., а середнє зниження значення C_{max} – 29%, втім об'єм абсорбції істотно не змінювався (зниження значення AUC на 11%).

Ранченко І.І. ОФ

Абсорбція

Середній об'єм розподілу силденафілу після досягнення динамічної рівноваги (V_{ss}) становить 105 л, що свідчить про розподіл до тканин. Після перорального прийому дозою 20 мг тричі на день, середня максимальна загальна концентрація силденафілу в плазмі крові в стані динамічної рівноваги становить 113 нг/мл. Силденафіл та його головний метаболіт в крові, N-десметил, приблизно на 96% зв'язуються з білками плазми крові. Рівень зв'язування з білками не залежить від загальної концентрації.

Біотрансформація

Перетворення силденафілу відбувається за участі, головним чином, мікосомальними печінковими ізоферментами CYP3A4 (головний шлях) та CYP2C9 (додатковий шлях). Головний метаболіт в крові утворюється шляхом N-десметилування силденафілу. Цей метаболіт має профіль селективності до фосфодіестерази подібний до такого силденафілу та забезпечує вплив на ФДЕ5 *in vitro*, що дорівнює приблизно 50% від вихідної лікарської речовини. N-десметиловий метаболіт зазнає подальшого метаболічного перетворення, тривалість періоду термінального напіввиведення становить приблизно 4 години. У пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією концентрація в плазмі крові N-десметилового метаболіту становить приблизно 72% від концентрації силденафілу при прийомі по 20 мг тричі на день (що забезпечує 36% від фармакологічного ефекту силденафілу). Подальший вплив на дію препарату невідомий.

Виведення

Виведення силденафілу з організму в цілому становить 41 л/год., тривалість періоду термінального напіввиведення становить 3 – 5 год. Після перорального або внутрішньовенного введення силденафіл виводиться в формі метаболітів, головним чином, з калом (приблизно 80% від отриманої дози) та меншим чином з сечею (приблизно 13% від перорально отриманої дози).

Фармакокінетичні характеристики при прийомі пацієнтами окремих пацієнтів

Пацієнти похилого віку

У здорових волонтерів похилого віку (65 років та більше) показники виведення силденафілу були зниженими, внаслідок чого концентрація в плазмі крові силденафілу та активного N-десметилового метаболіту була приблизно на 90% вищою, ніж у здорових волонтерів молодшого віку (18 – 45 років). Через опосередковану віком різницю зв'язування з білками плазми крові відповідне збільшення вільного силденафілу в плазмі крові становить приблизно 40%.

Ниркова недостатність

У волонтерів з нирковою недостатністю низького – середнього ступеня тяжкості (кліренс креатину = 30 – 80 мл/хв.) фармакокінетичні характеристики силденафілу при однократному пероральному прийомі дозою 50 мг не змінювались. У волонтерів з нирковою недостатністю високого ступеня тяжкості (кліренс креатину < 30 мл/хв.) показники кліренсу силденафілу знижувались, середнє збільшення значень AUC та C_{max} становило 100% та 88%, відповідно, в порівнянні з показниками, встановленими для волонтерів порівняного віку без ниркової недостатності. Значення AUC та C_{max} N-десметилового метаболіту вірогідно зростали, на 100% та 79%, відповідно, у учасників з нирковою недостатністю високого ступеня тяжкості в порівнянні з показниками у пацієнтів з нормальними нирковими функціями.

Печінкова недостатність

У волонтерів з печінковою недостатністю низького – середнього ступеня тяжкості (клас А та В за класифікацією Чайлда-П'ю) кліренс силденафілу знижувався, внаслідок чого відбувалось збільшення значень AUC (85%) та C_{max} (47%) в порівнянні з показниками, встановленими для волонтерів порівняного віку без печінкової недостатності. На додаток, значення AUC та C_{max} N-десметилового метаболіту вірогідно зростали, на 154% та 87%, відповідно, у пацієнтів з цирозом печінки в порівнянні з показниками у пацієнтів з нормальними печінковими функціями. Фармакокінетичні характеристики силденафілу при прийомі пацієнтами з печінковою недостатністю високого ступеня тяжкості не вивчали.

Популяційна фармакокінетика

У пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією середня концентрація в стані динамічної рівноваги була на 20 – 50% вищою при прийомі препарату дозами досліджуваного діапазону, по 20 – 80 мг, тричі на день, в порівнянні з показниками, встановленими для здорових волонтерів. Значення

Самежко Г.І.

C_{min} подвоювалось в порівнянні з такими для здорових волонтерів. Обидва ці результати свідчать про зниження кліренсу та/або зростання біодоступності силденафілу при пероральному прийомі пацієнтами з легеневою артеріальною гіпертензією в порівнянні з показниками, встановленими для здорових волонтерів.

Діти та підлітки

Аналіз фармакокінетичного профілю силденафілу, визначеного для пацієнтів, включених до педіатричних клінічних досліджень, свідчить про те, що маса тіла є добрим прогностичним фактором показника експозиції лікарської експозиції у дітей. Значення напіввиведення з плазми крові, згідно з розрахунком, становлять від 4,2 до 4,4 годин при масі тіла від 10 до 70 кг маси тіла, клінічно значуща різниця виявлена не була. Значення C_{max} після перорального прийому силденафілу однократною дозою 20 мг, згідно з розрахунком, становлять 49, 104 та 165 нг/мл для пацієнтів з масою тіла 70, 20 та 10 кг, відповідно. Значення C_{max} після перорального прийому силденафілу однократною дозою 10 мг, згідно з розрахунком, становлять 24, 53 та 85 нг/мл для пацієнтів з масою тіла 70, 20 та 10 кг, відповідно. Значення T_{max} , згідно з розрахунком, становило приблизно 1 годину, і майже не залежить від маси тіла.

5.3 Дані до клінічних досліджень

Дані доклінічних досліджень свідчать про відсутність особливої небезпеки для людини, цей висновок ґрунтується на даних стандартних досліджень фармакологічної безпеки, токсичного впливу при багаторазовому введенні, генотоксичності та канцерогенного впливу, токсичного впливу на репродуктивні функції та розвиток.

У потомства шурів, які до та після народження отримували силденафіл дозою 60 мг/кг, був зменшений розмір виводку, маса тіла дитинчат в день 1 та зниження 4-денної виживаності; слід зауважити, що експозиція приблизно в п'ятдесят разів перевищувала експозиції при прийомі людиною по 20 мг, тричі на день. Виявлені ефекти в доклінічних дослідженнях були спостережені при експозиції, що істотно перевищує максимальну експозицію для людини, що свідчить про їхню малу значущість при клінічному застосуванні.

Небажані реакції з ймовірною значущістю при клінічному застосуванні, у тварин при введенні дозами, що забезпечували рівень експозиції, подібний до такого при медичному застосуванні, які не спостерігали в клінічних дослідженнях, були відсутні.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Ядро таблетки:

Целюлоза мікрокристалічна
Кальцію гідрофосфат безводний
Кроскармелоза натрію
Гіпромелоза 2910 (E464)
Магнію стеарат

Оболонка таблетки:

Гіпромелоза 2910 (E464)
Титану діоксид (E171)
Лактози моногідрат
Триацетин

6.2 Несумісності

Незастосовне.

6.3 Термін придатності

5 років.

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Потреба в особливих запобіжних заходах при зберіганні відсутня.

Самеюлі ОВ

6.5 Опис та вміст упаковки

90 таблеток або 300 таблеток у блістерах з ПВХ/Алюмінієвої фольги.

Вміст упаковки: по 90 таблеток або по 300 таблеток в картонній коробці.

ПВХ/Алюмінієвої фольги з перфорованими відділеннями для одноразових доз, по 15 x 1, 90 x 1 та 300 x 1 таблетками.

На ринку країни можуть бути представлені не всі види упаковок.

6.6 Особливі запобіжні заходи при утилізації та поводженні

Потреба в особливих запобіжних заходах при утилізації відсутня.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Аккорд Хелскеа С.Л.У. (Accord Healthcare S.L.U.)

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,

Едіфісі Ест 6 поверх,

08039 Барселона,

Іспанія

8. НОМЕРИ РЕЄСТРАЦІЙНИХ ПОСВІДЧЕНЬ

EU/1/16/1137/001

EU/1/16/1137/002

EU/1/16/1137/003

EU/1/16/1137/004

EU/1/16/1137/005

9. ДАТА НАДАННЯ ПЕРШОГО РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ/ПОНОВЛЕННЯ ДІЇ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Дата надання першого реєстраційного посвідчення: 14 лютого 2016 р.

Дата перегляду: 27 серпня 2021 р.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальна інформація щодо цього лікарського препарату наявна на інтернет сайті Європейського агентства з контролю лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>

Ваше ім'я *СР*

UA/19397/01/02
вир 13.05.2022⁹⁷

Переклад листка-вкладиша: Інформація для пацієнта

Гранпідам
20 мг

Аккорд

10 1805 3 6012118

Гранпідам
20 мг

Аккорд

10 1805 3 6012118

Аккорд

Листок-вкладиш, який додається до упаковки:
інформація для пацієнта

Гранпідам 20 мг
таблетки, вкриті плівковою оболонкою
силденафіл

Перш ніж приймати препарат, уважно прочитайте цей листок-вкладиш, оскільки він містить важливу для вас інформацію.

- Слід зберігати цей листок-вкладиш, щоб у разі необхідності прочитати його ще раз.
- У разі виникнення додаткових запитань слід звернутися до свого лікаря чи фармацевта.
- Цей препарат призначений конкретній особі. Його не слід передавати будь-кому іншому. Препарат може завдати шкоди іншій особі, навіть якщо ваші симптоми однакові.
- У разі виникнення будь-яких побічних ефектів, включаючи будь-які побічні ефекти, не зазначені в цьому листку-вкладиші, слід повідомити про них свого лікаря чи фармацевта. Див. пункт 4.

Зміст листка-вкладиша:

1. Що таке препарат Гранпідам і для чого його застосовують
2. Що потрібно знати перед початком застосування препарату Гранпідам
3. Як застосовувати препарат Гранпідам
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати препарат Гранпідам
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке препарат Гранпідам і для чого його застосовують

Гранпідам містить діючу речовину силденафіл, яка належить до групи інгібіторів фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ5).

Гранпідам знижує артеріальний тиск в легенях завдяки розширенню кровоносних судин легень.

Препарат Гранпідам застосовують для лікування дорослих, дітей та підлітків віком від 1 до 17 років з високим артеріальним тиском в кровоносних судинах легень (легенева артеріальна гіпертензія).

Самченко І.Г.

2. Що потрібно знати перед початком застосування препарату Гранпідам

Не слід приймати препарат Гранпідам

- у випадку наявності алергії до силденафілу або до будь-якого іншого інгредієнта в складі цього лікарського засобу (наведено в пункті 6);
- у разі застосування лікарських засобів з вмістом нітратів або донорів оксиду азоту, таких, як амілнітрат. Ці лікарські засоби часто застосовують для полегшення болю у грудях («стенокардії»). Препарат Гранпідам може посилити дію цих лікарських засобів, тому необхідно повідомити свого лікаря, якщо ви приймаєте будь-який з цих препаратів. Якщо ви маєте сумніви, зверніться до свого лікаря або фармацевта;
- якщо ви приймаєте ріоцигуат. Цей лікарський засіб застосовують для лікування легеневої артеріальної гіпертензії (тобто високого артеріального тиску в легенях) та хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії (тобто високого артеріального тиску в легенях, викликаного тромбами). Інгібітори ФДЕ5, такі як силденафіл, як відомо, посилюють гіпотензивний ефект цього лікарського засобу. Якщо ви приймаєте ріоцигуат або маєте сумніви, повідомте свого лікаря;
- якщо ви нещодавно перенесли інсульт, серцевий напад, у вас тяжке захворювання печінки чи дуже низький артеріальний тиск (<90/50 мм рт. ст.);
- якщо ви приймаєте протигрибкові лікарські засоби, такі як кетоконазол, ітраконазол або лікарські засоби, що містять ритонавір (при лікуванні ВІЛ);
- якщо у вас коли-небудь були епізоди втрати зору внаслідок проблем з надходженням крові до нерва ока, тобто захворювання, що має назву передня ішемічна нейропатія зорового нерва.

Застереження та запобіжні заходи

Перед застосуванням лікарського засобу Гранпідам проконсультуйтеся зі своїм лікарем та повідомте його якщо:

- у вас наявне захворювання, через закупорену або звужену вену в легенях, але не закупорену або звужену артерію;
- у вас наявні серйозні серцеві захворювання;
- у вас наявні проблеми з насосними камерами серця;
- у вас наявний високий артеріальний тиск у кров'яних судинах легенів;
- у вас наявний низький артеріальний тиск у стані спокою;
- ви втрачаєте значну кількість рідини організму (зневоднення), що може бути, наприклад, при надмірному потінні та при споживанні недостатньої кількості рідини, внаслідок лихоманки, блювання або діареї;
- у вас наявне рідкісне спадкове захворювання ока (*пігментний ретиніт*);
- у вас наявна аномалія еритроцитів (серповидноклітинна анемія), рак клітин крові (лейкемія), рак кісткового мозку (множинна мієлома) або будь-яке захворювання чи деформація статевого члена;
- ви страждаєте на виразку шлунка, порушення зсідання крові (таке як гемофілія) або часті носові кровотечі;
- ви приймаєте лікарські засоби у зв'язку з порушенням еректильної функції.

При застосуванні у зв'язку з порушенням еректильної функції (ПЕФ) інгібіторів ФДЕ5, включно із силденафілом, були отриманні повідомлення про наступні побічні явища з боку органу зору, частота цих явищ є невідомою: часткове, раптове, тимчасове або постійне зниження чи втрата зору одного ока або обох очей.

У разі раптового зниження або втрати зору, **слід негайно припинити прийом препарату Гранпідам та звернутися до свого лікаря** (див. також пункт 4).

Є повідомлення про тривалу та інколи болісну ерекцію в чоловіків після прийому силденафілу. Якщо у вас виникають ерекції, що тривають понад чотири години, **слід негайно припинити прийом препарату Гранпідам та звернутися до свого лікаря** (див. також

Сангеліт

пункт 4).

Особливі застереження для пацієнтів із захворюваннями нирок або печінки

Слід повідомити лікаря, якщо у вас наявні проблеми з нирками або печінкою, оскільки в такому випадку може бути необхідним коригування дози.

Діти

Лікарський засіб Гранпідам не слід застосовувати дітям віком до 1 року.

Препарат Гранпідам та інші лікарські засоби

Слід повідомити свого лікаря чи фармацевта, якщо ви приймаєте, нещодавно приймали або плануєте приймати будь-які інші лікарські засоби.

- лікарські препарати з вмістом нітратів або донори оксиду азоту, такі, як амілнітрат («поперси»). Ці лікарські засоби застосовують для купірування стенокардії або «болю в грудях» (див. пункт 2 „Що потрібно знати перед початком застосування препарату Гранпідам”);
- якщо ви вже застосовуєте ріоцигуат;
- лікарські засоби для лікування легеневої гіпертензії (такі як бозентан, ілопрост);
- лікарські засоби, що містять звіробій (лікарський засіб рослинного походження), рифампіцин (препарат для лікування бактеріальних інфекцій), карбамазепін, фенітоїн та фенобарбітал (застосовуються, у тому числі, для лікування епілепсії);
- лікарські засоби для розрідження крові (наприклад, варфарин), хоча в цьому випадку побічні ефекти відсутні;
- лікарські засоби, що містять еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин (антибіотики для лікування певних бактеріальних інфекцій), саквінавір (для лікування ВІЛ) або нефазодон (для лікування депресії), оскільки в цьому випадку може знадобитися коригування дози;
- альфа-блокатори (наприклад, доксазозин) для лікування високого артеріального тиску або проблем з передміхуровою залозою, оскільки при одночасному прийомі цих двох лікарських препаратів можливе зниження артеріального тиску, з відповідною симптоматикою (запаморочення, переднепритомний стан).

Застосування препарату Гранпідам з їжею та напоями

Не слід пити сік грейпфрута під час лікування препаратом Гранпідам.

Вагітність та годування груддю

Якщо пацієнтка вагітна чи годує груддю, припускає, що може бути вагітною або планує вагітність, їй слід проконсультуватися з лікарем або фармацевтом перед початком прийому цього лікарського засобу. Гранпідам не слід застосовувати в період вагітності за винятком випадків крайньої необхідності.

Гранпідам не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку, якщо вони не користуються належними засобами контрацепції.

Гранпідам потрапляє в грудне молоко в дуже малій кількості, і не очікується, що це може зашкодити немовлятам на грудному вигодовуванні.

Керування транспортними засобами та робота з іншими механізмами

Лікарський засіб Гранпідам може викликати запаморочення, а також впливати на зір. Вам слід знати власну реакцію на цей лікарський засіб, перш ніж керувати транспортними засобами чи працювати з механізмами.

Гранпідам містить лактозу

Світлана І. І.

Якщо вам відомо про наявність у вас непереносимості деяких цукрів, зверніться до свого лікаря перед застосуванням цього лікарського засобу.

Гранпідам містить натрій

Цей препарат містить менш як 1 ммоль (23 мг) натрію на таблетку, тобто практично вільний від натрію.

3. Як застосовувати препарат Гранпідам

Цей лікарський засіб слід завжди застосовувати точно так, як призначив лікар. Якщо ви маєте сумніви, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

Для дорослих рекомендована доза становить 20 мг тричі на добу (з інтервалом 6 – 8 годин), під час їжі або незалежно від прийому їжі.

Застосування в терапії дітей та підлітків

Для дітей та підлітків віком від 1 до 17 років з масою тіла ≤ 20 кг рекомендована доза становить 10 мг тричі на добу, а для дітей та підлітків з масою тіла > 20 кг – по 20 мг тричі на добу, яку слід приймати разом з їжею або незалежно від прийому їжі. У терапії дітей не слід застосовувати вищі дози. Цей лікарський засіб слід застосовувати дозою, що не перевищує 20 мг тричі на добу. Для пацієнтів з масою тіла ≤ 20 кг, а також молодших пацієнтів, нездатних ковтати таблетки, може бути доцільнішим застосування препарату в іншій лікарській формі.

Якщо ви прийняли лікарський засіб Гранпідам дозою, більшою ніж призначена

Не слід застосовувати лікарський засіб в дозі, що перевищує рекомендовану вашим лікарем. Якщо ви прийняли препарат в дозі, яка є вищою за призначену, слід негайно звернутися до свого лікаря. При прийомі лікарського засобу Гранпідам у вищій за призначену лікарем дозі, зростає ризик виникнення відомих побічних явищ.

Якщо ви забули прийняти препарат Гранпідам

Якщо ви забули прийняти препарат Гранпідам, прийміть дозу відразу як згадаєте, надалі продовжуйте застосування препарату у звичайному режимі. Не слід приймати подвійну дозу, щоб компенсувати прийом забутої дози.

Якщо ви припиняєте застосування лікарського засобу Гранпідам

При раптовому припиненні застосування лікарського засобу Гранпідам можливе клінічне погіршення стану. Не слід припиняти застосування препарату Гранпідам, якщо тільки про це не повідомив ваш лікар. Ваш лікар може порадити вам приймати препарат у зниженій дозі протягом кількох днів до повного припинення застосування препарату.

Якщо у вас виникли додаткові питання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні ефекти

Як і усі інші лікарські засоби, цей препарат може викликати небажані явища, хоча вони виникають не у всіх.

У випадку розвитку одного з наступних побічних явищ вам слід припинити подальший прийом препарату Гранпідам та негайно звернутися до лікаря (див. також пункт 2):

- при раптовому зниженні чи втраті зору (частота невідома);
- при наявності ерекції, що триває понад 4 години. Є повідомлення про випадки тривалої та інколи болісної ерекції у чоловіків, що приймали силденафіл (частота не відома).

Дорослі

Побічними явищами, про які повідомляли дуже часто (у понад 1 з 10 пацієнтів), були головний біль, почервоніння обличчя, розлади травлення, діарея та біль в руках або ногах.

Побічними явищами, про які повідомляли часто (у менш ніж 1 з 10 пацієнтів), були: інфекція підшкірних тканин, грипоподібні симптоми, синусит, зменшення кількості еритроцитів

Санжмоїт

(анемія), затримка рідини, порушення сну, тривожність, мігрень, тремор, відчуття поколювання, відчуття печіння, зниження чутливості шкіри, крововилив в задню частину ока, помутніння зору, нечіткість зору та чутливість до світла, зміна кольорового зору, подразнення ока, запалення/почервоніння очей (налиті кров'ю очі), запаморочення, бронхіт, носові кровотечі, нежить, кашель, закладеність носу, гастрит, гастроентерит, печія, геморої, здуття живота, сухість в роті, втрата волосся, почервоніння шкіри, нічна пітливість, м'язовий біль, біль в спині та підвищення температури тіла.

Побічними явищами, про які повідомляли рідко (у 1 зі 100 пацієнтів), були: зниження гостроти зору, двоїння в очах, аномальні відчуття в очах, кровотечі зі статевого члена, наявність крові в спермі та/або сечі, а також збільшення розміру грудей у чоловіків.

Також є повідомлення про шкірні висипання та раптове зниження або втрату слуху, а також про зниження артеріального тиску, частота цих явищ невідома (частоту неможливо оцінити за наявними даними).

Діти та підлітки

Про наступні серйозні небажані явища повідомляли часто (можливі у до 1 з 10 пацієнтів): пневмонія, серцева недостатність, недостатність правого шлуночка серця, кардіогенний шок, підвищення артеріального тиску в легенях, біль в грудях, непритомність, респіраторні інфекції, бронхіт, вірусні інфекції шлунка та кишечника, інфекції сечовивідних шляхів та карієс.

Про наступні серйозні небажані явища, класифіковані, як пов'язані з лікуванням, повідомляли нечасто (можливі у до 1 зі 100 пацієнтів): алергічні реакції (такі, як шкірні висипи, набряк обличчя, губ та язика, хрипи, утруднене дихання або ковтання), судоми, нерегулярне серцебиття, порушення слуху, задишка, запалення травного тракту, хрипи внаслідок порушення потоку повітря.

Побічними явищами, про які повідомляли дуже часто (можливі у понад 1 з 10 пацієнтів), були: головний біль, блювання, інфекції горла, лихоманка, діарея, грип та носові кровотечі.

Побічними явищами, про які дуже часто (можливі в 1 з 10 пацієнтів), були: нудота, посилення ерекції, пневмонія та нежить.

Повідомлення про небажані явища

У випадку появи небажаного явища, у тому числі відмінного від зазначених у цьому листку-вкладиші, повідомте про це свого лікаря або фармацевта.

Ви також можете повідомити про побічні ефекти прямо в Департамент моніторингу небажаних явищ лікарських продуктів Відділу реєстрації лікарських засобів, медичних виробів і біоцидних препаратів.

Ал. Єрозолімське, 181С

Польща-02-222 м. Варшава

Тел.: + 48 22 49 21 301

Факс: + 48 22 49 21 309

Інтернет-сторінка:

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

Повідомляючи про небажані явища ви допомагаєте отримати додаткову інформацію щодо безпеки цього лікарського засобу.

5. Як слід зберігати препарат Гранпідам

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Не застосовуйте цей лікарський засіб після завершення терміну придатності, вказаного на

Сансетоїї

картонній коробці та блістерній упаковці в рядку «Придатний до». Датою завершення є останній день вказаного місяця.

Даний лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання.

Не слід викидати будь-які лікарські засоби в каналізацію або із побутовими відходами.

Зверніться до фармацевта для отримання інформації щодо того, як правильно утилізувати лікарські засоби, які вам більше не потрібні. Такі заходи сприяють захисту навколишнього середовища.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить лікарський засіб Гранпідам

- активною субстанцією є силденафіл. Кожна таблетка містить 20 мг силденафілу (у вигляді цитрату).
- Допоміжні речовини:
Ядро таблетки: целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідроген фосфат безводний, натрію кроскармелоза (див. пункт 3 «Гранпідам містить натрій»), гіпромелоза 2910 (E464), магнію стеарат

Плівкова оболонка: гіпромелоза 2910 (E464), титану діоксид (E171), лактози моногідрат, триацетин.

Зовнішній вигляд лікарського засобу Гранпідам та вміст упаковки

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору, круглі, діаметром приблизно 6,6 мм, двоопуклі, з тисненням «20» з одного боку та гладкі з іншого боку.

Гранпідам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг, випускаються в блістерних упаковках з ПВХ/алюмінієвої фольги, що містять 90 таблеток і 300 таблеток.

Гранпідам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг, також можуть бути упаковані в блістерні упаковки з ПВХ/алюмінієвої фольги з перфорованими відділеннями для одноразових доз, по 15x1, 90x1 та 300x1 таблетками.

На ринку можуть бути представлені не всі види упаковок.

Власник реєстраційного посвідчення і виробник:

Власник реєстраційного посвідчення:

Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр,
Молл де Барселона,
б/н, Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона,
Іспанія

Виробник

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.,
вул. Лютомерська, 50, 95-200 Паб'яніце,
Польща.

Дата останньої актуалізації листка-вкладиша: 08.2021 року

Детальна інформація про цей препарат доступна на інтернет-сторінці Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

Саченко І.І.

На макет також нанесені технічні позначки та вказівки виробника, що стосуються логотипу, штрих-коду

INP104

10 1805 3 6012118

(6012118) Дата: 14.10.2021 р., 28.10.2021 р., 29.10.2021 р.

Примітка. Для графічного оформлення необхідні символ ножиць та пунктирна лінія.

Перфорація у графічному оформленні не потрібна.

Самеюко І.І.

UA/19397/01/01
big 13.05.2022⁶⁴

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Granpidam 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg syldenafile (w postaci cytrynianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki leku zawiera także 0,2 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Białe lub prawie białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane o średnicy około 6,6 mm z wytłoczonym oznaczeniem „20” na jednej stronie oraz gładkie na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Leczenie dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym według WHO jako klasa II i III, lek stosuje się w celu poprawy wydolności wysiłkowej. Wykazano skuteczność działania produktu leczniczego w pierwotnych postaciach nadciśnienia płucnego, oraz wtórnych związanych z chorobami tkanki łącznej.

Dzieci i młodzież

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Wykazano skuteczność działania produktu pod względem poprawy wydolności wysiłkowej lub hemodynamiki płuc w pierwotnych postaciach nadciśnienia płucnego oraz wtórnych związanych z wrodzoną wadą serca (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i monitorowane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w terapii nadciśnienia płucnego. Jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Granpidam dojdzie do pogorszenia stanu klinicznego, należy rozważyć zastosowanie innych metod.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka to 20 mg trzy razy na dobę. Lekarz powinien zalecić pacjentowi, który zapomni przyjąć dawkę produktu Granpidam, aby zrobił to jak najszybciej, po czym kontynuował normalne dawkowanie. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej.

Dzieci i młodzież (w wieku od 1. roku do 17 lat)

Dla dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat, zalecana dawka u pacjentów o masie ciała ≤ 20 kg wynosi 10 mg trzy razy na dobę, a dla pacjentów o masie ciała > 20 kg wynosi 20 mg trzy razy na dobę. Nie należy stosować większych dawek niż zalecane u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym (patrz punkty 4.4 i 5.1). Nie należy stosować tabletek 20 mg w przypadkach

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

kiedy powinna być stosowana dawka 10 mg trzy razy na dobę. Dla pacjentów o masie ciała ≤ 20 kg i pozostałych młodszych pacjentów, którzy nie mogą połknąć tabletek, dostępne są inne odpowiednie postacie farmaceutyczne produktu leczniczego.

Pacjenci przyjmujący inne produkty lecznicze

Na ogół, każda decyzja o dostosowaniu dawki powinna być podejmowana po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. W przypadku stosowania syldenafilem u pacjentów przyjmujących inhibitory CYP3A4, takie jak erytromycyna lub sakwinawir, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy na dobę. Zmniejszenie dawki do 20 mg raz na dobę zaleca się w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4 o większej sile działania, jak np. klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon. W celu uzyskania informacji dotyczących stosowania syldenafilem z inhibitorami CYP3A4 o największej sile działania, patrz punkt 4.3. W przypadku jednoczesnego stosowania syldenafilem z induktorami CYP3A4 może być wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Skuteczność kliniczna mierzona za pomocą testu 6 - minutowego marszu może być mniejsza u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek, w tym ciężką (klirens kreatyniny < 30 ml/min) modyfikowanie dawki początkowej nie jest konieczne. W wypadku złej tolerancji produktu leczniczego, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy na dobę wyłącznie po dokładnym przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby (wg Child-Pugh klasa A i B) nie ma potrzeby modyfikowania dawki początkowej. Zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy na dobę należy rozważyć wyłącznie w wypadku złej tolerancji produktu leczniczego, po dokładnym przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka.

Stosowanie produktu Granpidam jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (wg Child-Pugh klasa C), (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież (dzieci poniżej 1. roku oraz niemowlęta)

Nie należy stosować syldenafilem u niemowląt z przetrwałym nadciśnieniem płucnym noworodka poza zatwierdzonymi wskazaniami, ponieważ ryzyko związane z leczeniem przewyższa jego korzyści (patrz punkt 5.1). Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności syldenafilem u dzieci w innych wskazaniach w wieku poniżej 1. roku. Brak dostępnych danych.

Przerwanie leczenia

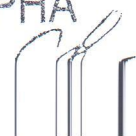
Dostępne dane, jakkolwiek ograniczone, sugerują, że nagłe przerwanie terapii syldenafilem nie powoduje pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego w stosunku do stanu sprzed rozpoczęcia terapii. W celu uniknięcia nagłego pogorszenia stanu klinicznego po odstawieniu produktu należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki. Podczas odstawiania produktu wskazana jest intensywna kontrola.

Sposób podawania

Produkt Granpidam przeznaczony jest wyłącznie do stosowania doustnego. Tabletki powinny być podawane co 6-8 godzin wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w



punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie z produktami będącymi źródłem tlenu azotu (takimi jak azotan amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci ze względu na hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 5.1).

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

Stosowanie w połączeniu z inhibitorami CYP3A4 o największej sile działania (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir) (patrz punkt 4.5).

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

Bezpieczeństwo stosowania syldenafile nie było badane w następujących podgrupach pacjentów i z tego względu stosowanie syldenafile u tych pacjentów jest przeciwwskazane: Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby, Pacjenci po ostatnio przeżytym udarze mózgu lub zawale mięśnia sercowego, Pacjenci ze znacznym niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze krwi < 90/50 mmHg).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Skuteczność sildenafile u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem płucnym (klasa czynnościowa IV) nie została ustalona. Jeśli nastąpi pogorszenie obrazu klinicznego, należy rozważyć zastosowanie leczenia właściwego w ciężkich postaciach choroby (np. epoprostenol) (patrz punkt 4.2). Bilans korzyści i ryzyka stosowania syldenafile u pacjentów z I klasą czynnościową wg WHO tętniczego nadciśnienia płucnego nie został ustalony.

Przeprowadzono badania kliniczne z zastosowaniem syldenafile dotyczące innych form wtórnego nadciśnienia płucnego związanych z pierwotną (samoistną) chorobą tkanki łącznej lub wrodzoną wadą serca związaną z nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 5.1). Nie zaleca się stosowania syldenafile w innych formach nadciśnienia płucnego.

W długoterminowym rozszerzonym badaniu u dzieci i młodzieży zaobserwowano zwiększenie ilości zgonów u pacjentów otrzymujących większe dawki niż zalecane. Nie należy zatem stosować dawek większych niż zalecane u dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (patrz również punkty 4.2 i 5.1).

Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki

Bezpieczeństwo stosowania syldenafile nie było badane u pacjentów z dziedzicznymi chorobami zwyrodnieniowymi siatkówki, takimi jak barwnikowe zwyrodnienie siatkówki (*retinitis pigmentosa*) - u części z tych pacjentów występują genetyczne zaburzenia dotyczące fosfodiesteraz siatkówkowych. Z tego względu stosowanie produktu Granpidam u tych pacjentów nie jest zalecane.

Rozszerzenie naczyń

Przed zastosowaniem syldenafile lekarz powinien dokładnie rozważyć czy ze względu na towarzyszące choroby, łagodne lub umiarkowane rozszerzenie naczyń powodowane przez syldenafile nie wpłynie negatywnie na pacjenta. Dotyczy to na przykład pacjentów z niedociśnieniem, odwodnionych, a także pacjentów ze znacznym stopniem zwężenia drogi odpływu z lewej komory, lub zaburzeniami czynności układu autonomicznego (patrz punkt 4.4).

Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

W badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, u mężczyzn stosujących go z powodu zaburzeń erekcji, opisywano poważne zaburzenia sercowo-naczyniowe, w

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

tym zawał mięśnia sercowego, niestabilną dławicę piersiową, nagły zgon sercowy, komorowe zaburzenia rytmu, krwotok mózgowy, przemijające napady niedokrwienne, nadciśnienie i niedociśnienie. U większości, choć nie u wszystkich, z tych pacjentów czynniki ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych występowały przed zastosowaniem syldenafile. Wiele z tych powikłań występowało w czasie lub krótko po zakończeniu stosunku seksualnego, a kilka przypadków wystąpiło po przyjęciu syldenafile przed rozpoczęciem aktywności seksualnej. Nie jest możliwe jednoznaczne określenie, czy powikłania te były związane bezpośrednio z wymienionymi czynnikami ryzyka.

Priapizm

Syldenafile należy ostrożnie stosować u pacjentów z anatomicznymi deformacjami prącia (takimi jak duże wygięcie, włóknienie ciał jamistych czy choroba Peyroniego) oraz u pacjentów z ryzykiem wystąpienia priapizmu (np. u pacjentów z anemią sierpowatą, szpiczakiem mnogim i białaczką).

Po dopuszczeniu syldenafile do obrotu zgłaszano przypadki przedłużonych erekcji i priapizmu. W przypadku erekcji utrzymującej się dłużej niż 4 godziny, pacjent powinien natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną. Jeśli priapizm nie będzie natychmiast leczony, może dojść do uszkodzenia tkanki prącia i trwałej utraty potencji (patrz punkt 4.8).

Zatory naczyniowe u pacjentów z niedokrwistością sierpowatą

Nie należy stosować syldenafile u pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do niedokrwistości sierpowatej. W badaniu klinicznym, przypadki zatorów naczyniowych wymagających hospitalizacji występowały częściej u pacjentów stosujących syldenafile niż u pacjentów otrzymujących placebo, co doprowadziło do przedwczesnego przerwania tego badania.

Zaburzenia widzenia

W związku z przyjmowaniem syldenafile i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano spontanicznie przypadki zaburzenia widzenia. Rzadko odnotowano spontaniczne zgłoszenia oraz raportowano w badaniach przypadki nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego, w związku z przyjmowaniem syldenafile i innych inhibitorów PDE5 (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia jakichkolwiek nagłych zaburzeń widzenia należy niezwłocznie przerwać leczenie i rozważyć zastosowanie leczenia alternatywnego (patrz punkt 4.3).

Leki alfa-adrenolityczne

Syldenafile podawany pacjentom przyjmującym leki α -adrenolityczne może u niektórych osób prowadzić do układowego niedociśnienia (patrz punkt 4.5), dlatego zalecane jest zachowanie ostrożności. W celu zmniejszenia ryzyka rozwoju niedociśnienia ortostatycznego, należy ustabilizować hemodynamicznie pacjentów przyjmujących leki α -adrenolityczne, zanim włączy się do leczenia syldenafile. Lekarz powinien poinformować pacjenta o sposobie postępowania, w razie wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego.

Zaburzenia krzepnięcia

Badania dotyczące czynności płytek krwi wykazały, że syldenafile wzmacnia antyagregacyjne działanie nitroprusydku sodu w warunkach *in vitro*. Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafile u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia czy czynną chorobą wrzodową. Syldenafile można zatem stosować u tych pacjentów jedynie po gruntownym rozważeniu stosunku ryzyka do ewentualnych korzyści związanych z leczeniem.

Antagoniści witaminy K

U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku w przypadku rozpoczęcia leczenia syldenafilem u pacjentów stosujących antagonistów witaminy K, zwłaszcza u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej.

Zatorowość płucna w przebiegu zakrzepicy żyłnej

Nie ma danych dotyczących stosowania syldenafile u pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do zatorowości płucnej w przebiegu zakrzepicy żyłnej. Donoszono jednak o zagrażających życiu przypadkach obrzęku płuc po zastosowaniu leków rozszerzających naczynia (głównie prostacykliny) u

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

tych pacjentów. W przypadku pojawienia się obrzęku płuc u pacjentów z nadciśnieniem płucnym przyjmujących syldenafil, należy rozważyć możliwość występowania zatorowości płucnej w przebiegu zakrzepicy żyłnej.

Stosowanie syldenafilu jednocześnie z bozentanem

Skuteczność syldenafilu u pacjentów stosujących bozentan nie została jednoznacznie wykazana (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jednoczesne stosowanie z innymi inhibitorami PDE5

U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym nie badano bezpieczeństwa ani skuteczności syldenafilu stosowanego jednocześnie z innymi inhibitorami PDE5, w tym syldenafilu jednocześnie stosowanego w zaburzeniach erekcji, dlatego nie zaleca się takiego stosowania skojarzonego (patrz punkt 4.5).

Informacje o substancjach pomocniczych

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

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na syldenafil

Badania in vitro

Metabolizm syldenafilu odbywa się głównie w układzie cytochromu P450 (CYP) izoform 3A4 (główna ścieżka) i 2C9 (ścieżka poboczna). Tak więc inhibitory wymienionych izoenzymów mogą zmniejszać klirens syldenafilu, aktywatory tych izoenzymów zaś mogą go zwiększać. Zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkty 4.2. i 4.3).

Badania in vivo

Badano jednoczesne podawanie syldenafilu w postaci doustnej oraz epoprostenolu w postaci dożylniej (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo syldenafilu podawanego jednocześnie z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (np. ambrisentan, iloprost). Dlatego w przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych zaleca się zachowanie ostrożności.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności syldenafilu stosowanego jednocześnie z innymi inhibitorami PDE5 u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.4).

Analiza farmakokinetyczna populacji chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym objętych badaniami klinicznymi wykazała zmniejszenie się klirensu syldenafilu i (lub) zwiększenie jego biodostępności po podaniu doustnym w przypadku jednoczesnego stosowania substratów CYP3A4 oraz kombinacji substratów CYP3A4 i β -adrenolityków. Były to jedyne istotne statystycznie zależności wpływu leków na farmakokinetykę syldenafilu u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Ekspozycja na syldenafil u pacjentów przyjmujących jednocześnie substraty CYP3A4 i substraty CYP3A4 wraz z β -adrenolitykami była odpowiednio o 43% i 66% większa w porównaniu do pacjentów, którzy nie przyjmowali produktów leczniczych z tej grupy. Ekspozycja na syldenafil po podaniu dawki 80 mg trzy razy na dobę była pięciokrotnie większa w porównaniu do ekspozycji osiągananej przy zastosowaniu zalecanej dawki 20 mg trzy razy na dobę. Ten zakres stężeń obejmuje wzrost ekspozycji na syldenafil obserwowany w specjalnie zaprojektowanym badaniu dotyczącym interakcji z inhibitorami CYP3A4 (z wyjątkiem najsilniejszych inhibitorów CYP3A4 np. ketokonazolu, itrakonazolu, rytonawiru).

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

Induktory CYP3A4 wydają się mieć istotny wpływ na farmakokinetykę syldenafilem u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, co zostało potwierdzone w badaniach *in vivo* z zastosowaniem induktora CYP3A4 bozentanu.

Jednoczesne stosowanie przez zdrowych ochotników bozentanu (umiarkowanego induktora CYP3A4, CYP2C9 i prawdopodobnie również CYP2C19) w dawce 125 mg dwa razy na dobę oraz syldenafilem w dawce 80 mg trzy razy na dobę (w stanie stacjonarnym) przez 6 dni prowadziło do zmniejszenia AUC syldenafilem o 63%. Dane uzyskane z analizy farmakokinetycznej populacji dorosłych pacjentów z PAH objętych badaniami klinicznymi, w tym z trwającego 12 tygodni badania, podczas którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania syldenafilem podawanego doustnie w dawce 20 mg trzy razy na dobę razem ze stałą dawką bozentanu (62,5–125 mg dwa razy na dobę), wykazały spadek ekspozycji na syldenafil w przypadku jednoczesnego podawania z bozentanem, podobnie do obserwacji uzyskanych w badaniach z udziałem zdrowych ochotników (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Skuteczność syldenafilem powinna być ściśle kontrolowana u pacjentów przyjmujących jednocześnie silne induktory CYP3A4, takie jak karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, ziele dziurawca i ryfampicyna.

Jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy HIV rytonawiru, który jest silnym inhibitorem cytochromu P450, w stanie równowagi stężeń (500 mg dwa razy na dobę), z syldenofilem (100 mg dawka pojedyncza) skutkowało 4-krotnym (o 300%) wzrostem C_{max} syldenafilem i 11-krotnym (o 1000%) wzrostem AUC w osoczu. Po 24 godzinach osoczowe stężenie syldenafilem nadal wynosiło około 200 ng/ml w porównaniu do 5 ng/ml, gdy syldenafil podawany był jako jedyny lek. Dane te pozostają w zgodności z obserwowanym silnym wpływem rytonawiru na szeroki zakres substratów cytochromu P450. W oparciu o wyniki badań farmakokinetycznych jednoczesne stosowanie syldenafilem i rytonawiru jest przeciwwskazane u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy HIV sakwinawiru, inhibitora CYP3A4, w stanie równowagi stężeń (1200 mg trzy razy na dobę) z syldenofilem (100 mg dawka pojedyncza) powodowało zwiększenie C_{max} syldenafilem o 140%, AUC o 210%. Syldenafil nie wpływa na farmakokinetykę sakwinawiru. Zalecenia dotyczące dawkowania, patrz punkt 4.2.

Po pojedynczej dawce syldenafilem 100 mg podawanego z erytromycyną, umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, w stanie równowagi stężeń (500 mg dwa razy na dobę przez 5 dni) dochodziło do wzrostu układowej ekspozycji na syldenafil (AUC) o 182%. Zalecenia dotyczące dawkowania, patrz punkt 4.2. U zdrowych ochotników płci męskiej nie obserwowano wpływu podania azytromycyny (500 mg na dobę przez 3 dni) na AUC, C_{max} , T_{max} , stopień eliminacji, lub okres półtrwania syldenafilem i jego głównego krążącego metabolitu. Dostosowanie dawki nie jest wymagane. Cymetydyna (800 mg), inhibitor cytochromu P450, niespecyficzny inhibitor CYP3A4 podawana z 50 mg syldenafilem zdrowym ochotnikom powodowała wzrost stężenia syldenafilem w osoczu o 56%. Dostosowanie dawki nie jest wymagane.

Należy się spodziewać, że inhibitory CYP3A4 o największej sile działania, takie jak ketokonazol i itrakonazol będą działać podobnie jak rytonawir (patrz punkt 4.3). Inhibitory CYP3A4, takie jak klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon powinny wywoływać efekt pośredni pomiędzy wywołanym przez rytonawir a tym wywołanym przez inhibitory, takie jak sakwinawir lub erytromycyna - zakłada się siedmiokrotny wzrost ekspozycji. Dlatego zaleca się dostosowanie dawki, jeśli stosowane są inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.2).

Analiza farmakokinetyczna populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym wykazała, że jednoczesne stosowanie β -adrenolityków z substratami CYP3A4 może powodować dodatkowy wzrost ekspozycji na syldenafil w porównaniu do substratów CYP3A4 stosowanych pojedynczo.

Sok grejpfrutowy jest słabym inhibitorem CYP3A4 w ścianie jelita i może powodować niewielki

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

wzrost stężenia syldenafilu w osoczu. Dostosowanie dawki nie jest wymagane, jednak nie zaleca się jednoczesnego stosowania syldenafilu z sokiem grejpfrutowym.

Pojedyncza dawka leków przeciwdziałających wydzielaniu kwasu solnego (wodorotlenek magnezu/wodorotlenek glinu) nie wpływała na biodostępność syldenafilu.

Jednoczesne stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu 30 µg i lewonorgestrelu 150 µg) nie wpływało na farmakokinetykę syldenafilu.

Nicorandyl stanowi połączenie leku aktywującego kanał potasowy i azotanu. Ze względu na zawartość azotanu mogą wystąpić poważne interakcje z syldenafilem (patrz punkt 4.3).

Wpływ syldenafilu na inne produkty lecznicze

Badania in vitro

Syldenafil jest słabym inhibitorem izoenzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$) cytochromu P450.

Nie ma danych dotyczących interakcji pomiędzy syldenafilem i niespecyficznymi inhibitorami fosfodiesterazy, takimi jak teofilina i dypirydamol.

Badania in vivo

Nie obserwowano istotnych interakcji jednocześnie stosowanych syldenafilu (50 mg) i tolbutamidu (250 mg) lub warfaryny (40 mg); oba te leki są metabolizowane przez CYP2C9.

Syldenafil nie wykazywał znaczącego wpływu na ekspozycję atorwastatyny (wzrost AUC o 11%), co sugeruje, że syldenafil nie ma istotnego klinicznie wpływu na CYP3A4.

Nie obserwowano interakcji pomiędzy syldenafilem (100 mg dawka pojedyncza) i acenokumarolem. Syldenafil (50 mg) nie powodował wydłużenia czasu krwawienia związanego z podawaniem kwasu acetylosalicylowego (150 mg).

Syldenafil (50 mg) nie wzmacniał hipotensyjnego działania alkoholu u zdrowych ochotników przy średnich maksymalnych stężeniach alkoholu 80 mg/dl.

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników syldenafil w stanie równowagi stężeń (80 mg trzy razy na dobę) powodował zwiększenie AUC bozentanu o 50% (125 mg dwa razy na dobę). Dane uzyskane z analizy farmakokinetycznej populacji dorosłych pacjentów z PAH, którym podczas badania klinicznego jednocześnie podawano bozentan w ramach podstawowej terapii (62,5–125 mg dwa razy na dobę) wykazały wzrost (20% (95% CI: 9,8 do 30,8) AUC bozentanu stosowanego jednocześnie z syldenafilem w dawce powodującej uzyskanie stanu stacjonarnego (20 mg trzy razy na dobę) w stopniu mniejszym, niż obserwowany u zdrowych ochotników, którym podawano syldenafil w dawce 80 mg trzy razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W badaniu dotyczącym interakcji, w którym syldenafil (100 mg) podawano z amlodypiną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dochodziło do dodatkowego obniżenia skurczowego ciśnienia w pozycji leżącej o 8 mmHg. Odpowiednio, obniżenie ciśnienia rozkurczowego w pozycji leżącej wynosiło 7 mmHg. Wartości te były podobne do obserwowanych przy podawaniu syldenafilu jako jedyne leku zdrowym ochotnikom.

W trzech specjalnych badaniach dotyczących interakcji lekowych α -adrenolityk doksazosyna (4 mg i 8 mg) i syldenafil (25 mg, 50 mg lub 100 mg) były jednocześnie podawane pacjentom z łagodnym rozrostem stercza (BPH), których choroba ustabilizowała się w trakcie leczenia doksazosyną. U badanych pacjentów z tych populacji średnie dodatkowe obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej wyniosło odpowiednio 7/7mmHg, 9/5mmHg i 8/4mmHg, w pozycji stojącej zaś średnie obniżenie ciśnienia krwi wyniosło 6/6mmHg, 11/4mmHg i 4/5mmHg. Rzadko dochodziło do wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego, jeśli syldenafil i doksazosyna były podawane pacjentom, których choroba ustabilizowała się w trakcie leczenia doksazosyną.

КОПІЯ ВІРНА

Санченко І.І.



Należały do nich zawroty głowy i uczucie pustki w głowie, nie dochodziło jednak do omdleń. Jednoczesne podawanie syldenafile u pacjentów przyjmujących α -adrenolityki może prowadzić do objawowego obniżenia ciśnienia u podatnych osób (patrz punkt 4.4). Syldenafil (pojedyncza dawka 100 mg) nie wpływał na farmakokinetykę inhibitorów proteazy HIV, sakwinawiru, który jest inhibitorem oraz substratem CYP3A4.

W związku z obserwowanym wpływem na szlak tlenek azotu/cGMP (patrz punkt 5.1), syldenafil wzmacniał hipotensyjne działanie azotanów, dlatego jednoczesne stosowanie syldenafile z substratami tlenu azotu i 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 nasilanie działania hipotensyjnego inhibitorów PDE5 przez riocyguat. W badanej populacji nie wykazano korzystnego działania klinicznego takiego skojarzenia. Jednoczesne stosowanie riocyguatu i inhibitorów PDE5, w tym syldenafile, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Syldenafil nie wykazywał istotnego klinicznie wpływu na stężenia w osoczu doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradolu 30 μ g i lewonorgestrelu 150 μ g).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym oraz antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Ze względu na brak danych dotyczących wpływu syldenafile na kobiety w ciąży, nie zaleca się jego stosowania u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że stosują one odpowiednie metody antykoncepcji.

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania syldenafile u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego negatywnego wpływu na ciążę, rozwój zarodka/płod. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozwój noworodków (patrz punkt 5.3).

Ze względu na brak danych produktu Granpidam nie należy stosować u kobiet ciężarnych, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono odpowiednich, właściwie kontrolowanych badań z udziałem kobiet karmiących piersią. Dane pochodzące od jednej kobiety karmiącej piersią wskazują na to, że syldenafil i jego czynny metabolit *N*-demetylosyldenafil przenikają do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach. Brak jest danych klinicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych u niemowląt karmionych piersią przez matki przyjmujące syldenafil, ale nie przewiduje się, aby w ilościach przez nie przyjmowanych powodował on jakiegokolwiek działania niepożądane. Podczas przepisywania tego produktu kobietom karmiącym piersią należy uważnie rozważyć korzyści płynące z leczenia syldenafilem dla matki i potencjalne działania niepożądane, które mogą wystąpić u karmionego przez nią dziecka.

Płodność

Dane niekliniczne, oparte na konwencjonalnych badaniach dotyczących płodności, nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Syldenafil wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na doniesienia o występowaniu zawrotów głowy i zaburzeń widzenia w badaniach klinicznych nad syldenafilem, pacjenci powinni sprawdzić swoją reakcję po przyjęciu produktu

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

Granpidam zanim przystąpią do prowadzenia pojazdów bądź obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W głównym kontrolowanym placebo randomizowanym badaniu dotyczącym stosowania syldenafilem u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, 207 pacjentów poddano leczeniu z zastosowaniem syldenafilem w dawkach 20 mg, 40 mg lub 80 mg trzy razy na dobę, a 70 pacjentów przydzielono do grupy placebo. Czas trwania badania wynosił 12 tygodni. Ogólna częstość przerywania leczenia u pacjentów stosujących syldenafil w dawkach 20 mg, 40 mg oraz 80 mg trzy razy na dobę wynosiła odpowiednio 2,9%, 3,0% oraz 8,5% w porównaniu do 2,9% w przypadku placebo. Spośród 277 pacjentów poddanych terapii w badaniu głównym, 259 wzięło udział w przedłużonym, długoterminowym badaniu. Podawano dawki do 80 mg 3 razy na dobę (czterokrotnie więcej od zalecanej dawki 20 mg trzy razy na dobę), a po 3 latach 87% ze 183 pacjentów biorących udział w badaniu otrzymywało syldenafil w dawce 80 mg trzy razy na dobę.

W kontrolowanym placebo badaniu syldenafil, był stosowany jako uzupełnienie do epoprostenolu podawanego dożylnie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, syldenafil (w ustalonych dawkach zwiększanych stopniowo, począwszy od 20 mg do 40 mg, a następnie do 80 mg, trzy razy na dobę zgodnie z tolerancją na produkt) i epoprostenol otrzymywało łącznie 134 pacjentów, a 131 pacjentów otrzymywało placebo i epoprostenol. Czas trwania terapii wynosił 16 tygodni. Ogólna częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wynosiła 5,2% wśród pacjentów leczonych syldenafilem/epoprostenolem wobec 10,7% wśród pacjentów otrzymujących placebo/epoprostenol. Nowo zgłoszone działania niepożądane, które występowały częściej w grupie leczonej syldenafilem/epoprostenolem, obejmowały: przekrwienie oczu, niewyraźne widzenie, przekrwienie błon śluzowych nosa, nocne poty, ból kręgosłupa i suchość w ustach. U pacjentów leczonych syldenafilem/epoprostenolem znane zdarzenia niepożądane – ból głowy, zaczerwienienie skóry twarzy, ból w kończynie i obrzęk – stwierdzano z większą częstością niż u pacjentów otrzymujących placebo/epoprostenol. Spośród pacjentów, którzy ukończyli badanie początkowe, 242 wzięło udział w przedłużonym, długoterminowym badaniu.

Stosowane dawki wynosiły do 80 mg trzy razy na dobę, a po 3 latach 68% ze 133 pacjentów biorących udział w badaniu otrzymywało syldenafil w dawce 80 mg trzy razy na dobę.

W dwóch kontrolowanych placebo badaniach zdarzenia niepożądane były zwykle miernie lub umiarkowanie nasilone. Do najczęstszych działań niepożądanych, występujących częściej ($\geq 10\%$) po zastosowaniu syldenafilem w porównaniu do placebo, należały: bóle głowy, nagłe zaczerwienienia skóry twarzy, niestrawność, biegunka, bóle kończyn.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które wystąpiły u $> 1\%$ pacjentów leczonych syldenafilem i były częstsze (różnica $> 1\%$) u pacjentów leczonych syldenafilem w badaniu głównym, lub połączonych wynikach dla syldenafilem obu badań kontrolowanych placebo u osób z tętniczym nadciśnieniem płucnym z zastosowaniem dawek 20 mg, 40 mg lub 80 mg trzy razy na dobę, są wymienione w poniższej tabeli według klasy i częstości występowania (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$) lub nieznanie (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstość występowania działań niepożądanych została przedstawiona w kolejności malejącego znaczenia.

Doniesienia z badań porejestacyjnych zostały przedstawione czcionką pochyłą.

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Często Zaburzenia krwi i układu chłonnego Często Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często Zaburzenia psychiczne Często Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często Często Zaburzenia oka Często Niezbyst często Częstość nieznana Zaburzenia ucha i błędnika Często Częstość nieznana Zaburzenia naczyniowe Bardzo często Częstość nieznana Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersi Często Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często Często Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często Częstość nieznana Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Bardzo często	Działania niepożądane zapalenie tkanki podskórnej, grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie żołądka i jelit niedokrwistość zatrzymanie płynów bezsenna, lęk ból głowy migrena, drżenie, parestezje, uczucie palenia, niedoczulica krwawienie do siatkówki, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, światłowstręt, chromatopsja, widzenie na niebiesko, podrażnienie oka, przekrwienie oka zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie, nieprawidłowe odczucia ze strony oka <i>nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION)*, zamknięcie naczyń siatkówki*, ubytki pola widzenia*</i> zawroty głowy <i>nagła utrata słuchu</i> nagłe zaczerwienienie twarzy <i>niedociśnienie</i> krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie śluzówki nosa biegunka, niestrawność zapalenie żołądka, choroba refluksowa, żylaki odbytu, wzdęcie brzucha, suchość w ustach łyśnienie, rumień, nocne poty <i>wysypka</i> ból kończyn

Często	bóle mięśniowe, bóle pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Niezbýt często	krwimocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Niezbýt często	krwawienie z prącia, hematospermia, ginekomastia
Częstość nieznana	<i>priapizm, wydłużenie czasu erekcji</i>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często	gorączka

*Te działania niepożądane zostały zgłaszane u pacjentów przyjmujących syldenafil w celu leczenia zaburzeń wzrodu u mężczyzn (ang. *male erectile dysfunction*, MED).

Dzieci i młodzież

W kontrolowanym placebo badaniu syldenafilu, z udziałem pacjentów w wieku od 1. roku do 17 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym, łącznie 174 pacjentów otrzymywało trzy razy na dobę małą (10 mg u pacjentów o masie ciała > 20 kg; żaden pacjent o masie ciała ≤ 20 kg nie otrzymywał małej dawki produktu), średnią (10 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 8-20 kg; 20 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 20-45 kg; 40 mg u pacjentów o masie ciała > 45 kg) lub dużą dawkę (20 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 8-20 kg; 40 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 20-45 kg; 80 mg u pacjentów o masie ciała > 45 kg) syldenafilu, natomiast 60 uczestników badania otrzymywało placebo.

Profil działań niepożądanych zaobserwowany w omawianym badaniu z udziałem populacji dzieci i młodzieży był ogólnie zgodny z profilem odnotowanym w przypadku pacjentów dorosłych (patrz tabela powyżej). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (z częstością występowania >1%) związanymi ze stosowaniem syldenafilu (dla wszystkich dawek łącznie) z częstością występowania >1% w porównaniu z placebo, były: gorączka, zapalenie górnych dróg oddechowych (każde zdarzenie: 11,5%), wymioty (10,9%), zwiększona częstość erekcji (w tym spontaniczne wzrody u mężczyzn) (9,0%), nudności, zapalenie oskrzeli (każde zdarzenie: 4,6%), zapalenie gardła (4,0%), wodnisty katar (3,4%), oraz zapalenie płuc, nieżyt nosa (każde zdarzenie: 2,9%).

Spośród 234 uczestników krótkoterminowego, kontrolowanego za pomocą placebo, badania z udziałem populacji pediatrycznej, 220 osób zostało włączonych do długoterminowego badania przedłużonego. Pacjenci, którzy stosowali leczenie z zastosowaniem substancji czynnej, syldenafilu, kontynuowali ten sam schemat leczenia, natomiast pacjenci, którzy w badaniu krótkoterminowym otrzymywali placebo, zostali zrandomizowani do grupy stosującej syldenafil.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane występujące w całym okresie prowadzenia badań krótkoterminowego i długoterminowego były na ogół podobne do tych obserwowanych w okresie badania krótkoterminowego. Do działań niepożądanych zgłaszanych u >10% z 229 pacjentów leczonych syldenafilem (wszystkie dawki, w tym 9 pacjentów, którzy nie kontynuowali długoterminowego badania przedłużonego) należały: zakażenie górnych dróg oddechowych (31%), ból głowy (26%), wymioty (22%), zapalenie oskrzeli (20%), zapalenie krtani (18%), gorączka (17%), biegunka (15%) oraz grypa i krwawienie z nosa (12% każde). Większość tych działań niepożądanych uznano za łagodne lub o umiarkowanym nasileniu.

Spośród 229 uczestników badania otrzymujących syldenafil, u 94 (41%) osób zaobserwowano wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. Wśród tych 94 uczestników, u których zaobserwowano wystąpienie ciężkich działań niepożądanych, 14/55 (25,5%) znajdowało się w grupie otrzymującej małe dawki, 35/74 (47,3%) średnie dawki, a 45/100 (45%) w grupie otrzymującej duże dawki. Do najczęściej obserwowanych ciężkich działań niepożądanych, występujących z częstością ≥1% w grupie pacjentów otrzymujących syldenafil (wszystkie dawki) zaliczono: zapalenie płuc (7,4%), niewydolność serca, nadciśnienie płucne (5,2% każde), zakażenie górnych dróg oddechowych (3,1%),

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

niewydolność prawej komory serca, nieżyt żołądka i jelit (2,6% każde), omdlenia, zapalenie oskrzeli, odoskrzelowe zapalenie płuc, tętnicze nadciśnienie płucne (2,2% każde), ból w klatce piersiowej, próchnicę zębów (1,7% każde), oraz wstrząs kardiogeny, nieżyt żołądkowo-jelitowy, zakażenie dróg moczowych (1,3% każde).

Do ciężkich działań niepożądanych, które uznano za związane z leczeniem zaliczono: zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, drgawki, nadwrażliwość, świst krtaniowy, niedotlenienie, głuchotę nerwowo-czuciową, arytmie komorową.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, u których stosowano jednorazowe dawki leku dochodzące do 800 mg, działania niepożądane były podobne do działań obserwowanych po podaniu mniejszych dawek, występowały one jednak z większą częstością i były bardziej nasilone. Po zastosowaniu dawki 200 mg działania niepożądane (ból głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy, dolegliwości dyspeptyczne, uczucie zatkanego nosa i zmiany widzenia) występowały częściej.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji, kod ATC: G04BE03

Mechanizm działania

Syldenafile jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), enzymu, który odpowiada za rozkład cGMP. Enzym ten,

występuje w ciałach jamistych prącia, a także w krążeniu płucnym. Syldenafile zwiększa zatem stężenie cGMP w komórkach mięśni gładkich ścian naczyń płucnych co powoduje ich rozkurcz. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym może to prowadzić do rozszerzenia naczyń płucnych, z niewielkim rozszerzeniem naczyń w krążeniu ogólnym.

Działanie farmakodynamiczne

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

Syldenafile powoduje niewielkie i przemijające obniżenie ciśnienia krwi, w większości przypadków

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

bez istotnego znaczenia klinicznego. Długotrwałe podawanie 80 mg produktu leczniczego trzy razy na dobę pacjentom z nadciśnieniem tętniczym spowodowało średnie obniżenie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego względem stanu wyjściowego odpowiednio o 9,4 mmHg i 9,1 mmHg. Podczas długotrwałego podawania 80 mg produktu leczniczego trzy razy na dobę pacjentom z tętniczym nadciśnieniem płucnym, obserwowany wpływ na zmiany systemowego ciśnienia tętniczego krwi był mniejszy (zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego o 2 mmHg). Po podawaniu zalecanej dawki 20 mg trzy razy na dobę nie obserwowano obniżenia wartości ciśnienia skurczowego ani rozkurczowego.

Jednorazowe dawki syldenafile do 100 mg nie powodowały u zdrowych ochotników klinicznie istotnych zmian w zapisie EKG. Długotrwałe stosowanie 80 mg produktu leczniczego trzy razy na dobę u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym również nie powodowało istotnych zmian w zapisie EKG.

W badaniu dotyczącym wpływu na hemodynamikę pojedynczej doustnej dawki 100 mg syldenafile podawanej 14 pacjentom z ciężką chorobą niedokrwienną serca (>70% zwężenie co najmniej jednej tętnicy wieńcowej), średnie spoczynkowe ciśnienie skurczowe i rozkurczowe obniżyło się o odpowiednio 7% i 6% względem punktu wyjściowego. Średnie skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej obniżyło się o 9%. Syldenafil nie wpływał na pojemność minutową serca, nie zaburzał również przepływu krwi przez zwężoną tętnicę.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (ang. pulmonary arterial hypertension - PAH)

Przeprowadzono, randomizowane, metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie kliniczne z udziałem 278 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, PAH, związanym z chorobą tkanki łącznej i PAH po chirurgicznej korekcji wrodzonych wad serca. Pacjenci zostali przydzieleni losowo do jednej z czterech grup badanych: placebo, syldenafile 20 mg, 40 mg lub 80 mg podawanych trzy razy na dobę. 277 z 278 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę produktu. Badana populacja składała się z 68 (25%) mężczyzn i 209 (75%) kobiet w średnim wieku 49 lat (zakres: 18-81 lat) i wyjściowym wynikiem testu 6 - minutowego marszu pomiędzy 100 a 450 m (średnio 344 m). U 175 pacjentów (63%) rozpoznano pierwotne nadciśnienie płucne, u 84 (30%) postać wtórną PAH w przebiegu choroby tkanki łącznej, a u 18 (7%) PAH po chirurgicznej korekcji wrodzonych wad serca. W punkcie wyjściowym, większość pacjentów należała do klasy czynnościowej II (107/277, 39%) lub III (160/277, 58%), ze średnim wyjściowym wynikiem testu 6- minutowego marszu odpowiednio 378 metrów i 326 metrów; niektórzy należeli do klasy I (1/277, 0,4%) lub IV (9/277, 3%). W badaniu nie brali udziału pacjenci z frakcją wyrzutową <45% lub frakcją skracania lewej komory <0,2.

Syldenafil (lub placebo) dodano do terapii podstawowej, która składała się z leków przeciwwązkrzepowych, digoksyny, inhibitorów kanału wapniowego, leków moczopędnych lub tlenu. Stosowanie prostacykliny, analogów prostacykliny i antagonistów receptora endoteliny, jak również suplementacji argininy nie było dozwolone. Wykluczono pacjentów, którzy nie zareagowali uprzednio na leczenie bozentanem.

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

Pierwotnym punktem końcowym badania skuteczności była zmiana względem punktu wyjściowego wyników 6-minutowego testu marszu (ang. *6-minute walk distance* – 6MWD) w 12. tygodniu badania. Statystycznie istotne wydłużenie 6MWD w porównaniu do placebo obserwowano we wszystkich trzech grupach, w których stosowano syldenafil. Skorygowane względem placebo wydłużenie 6MWD wynosiło odpowiednio 45 metrów ($p < 0,0001$), 46 metrów ($p < 0,0001$) i 50 metrów ($p < 0,0001$) w grupach syldenafilu 20 mg, 40 mg i 80 mg. Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, w których stosowano różne dawki syldenafilu. U pacjentów z punktem wyjściowym 6MWD < 325 metrów obserwowano zwiększoną skuteczność z zastosowaniem większych dawek (skorygowany względem placebo wzrost o 58 metrów, 65 metrów i 87 metrów odpowiednio dla dawek 20 mg, 40 mg oraz 80 mg trzy razy na dobę).

Analiza przeprowadzona według klasy czynnościowej WHO wykazała statystycznie istotne wydłużenie 6MWD w grupie przyjmującej dawkę 20 mg. W klasie II i klasie III zaobserwowano skorygowany względem placebo wzrost o odpowiednio 49 metrów ($p = 0,0007$) i 45 metrów ($p = 0,0031$).

Wydłużenie 6MWD było zauważalne po 4 tygodniach leczenia i wynik ten utrzymywał się w 8. i 12. tygodniu. Wyniki były jednolite w podgrupach podzielonych wg etiologii (pierwotne nadciśnienie płucne oraz wtórne, związane z chorobami tkanki łącznej), grup czynnościowych według klasyfikacji WHO, płci, rasy, lokalizacji, średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP) i oporu w łożysku naczyń płucnych (PVRI).

Pacjenci przyjmujący wszystkie dawki syldenafilu osiągnęli statystycznie istotne obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (ang. *mean pulmonary arterial pressure* - mPAP) oraz łożysku naczyń płucnych (ang. *pulmonary vascular resistance* – PVR) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo. Działanie skorygowanego placebo obniżenia ciśnienia w przypadku średniego ciśnienia w tętnicy płucnej wynosiło - 2,7 mmHg ($p=0,04$), -3,0 mmHg ($p=0,01$) oraz -5,1 mmHg ($p<0,0001$) po zastosowaniu syldenafilu odpowiednio w dawce 20 mg, 40 mg oraz 80 mg trzy razy na dobę. Działanie skorygowanego placebo obniżenia ciśnienia w przypadku łożyska naczyń płucnych wynosiło - 178 dyny.s/cm⁵ ($p=0,0051$), -195 dyny.s/cm⁵ ($p=0,0017$) oraz -320 dyny.s/cm⁵ ($p<0,0001$) po zastosowaniu syldenafilu odpowiednio w dawce 20 mg, 40 mg oraz 80 mg trzy razy na dobę. Procent obniżenia PVR (11,2%, 12,9%, 23,3%) po 12 tygodniach stosowania syldenafilu w dawkach 20 mg, 40 mg oraz 80 mg trzy razy na dobę był proporcjonalnie większy od stopnia obniżenia oporu w krążeniu systemowym (ang. *systemic vascular resistance* - SVR) (7,2%, 5,9%, 14,4%). Wpływ syldenafilu na śmiertelność pacjentów nie jest znany.

W 12. tygodniu badania, u większości uczestników badania stosujących każdą z dawek syldenafilu (t.j. 28%, 36% oraz 42% pacjentów stosujących syldenafil odpowiednio w dawce 20 mg, 40 mg oraz 80 mg trzy razy na dobę) wykazano poprawę co najmniej o jedną grupę czynnościową według klasyfikacji WHO w porównaniu do placebo (7%). Iloraz szans wynosił odpowiednio 2,92 ($p=0,0087$), 4,32 ($p=0,0004$) oraz 5,75 ($p<0,0001$).

Dane na temat przeżywalności długookresowej w populacji nieleczonej

Pacjenci zakwalifikowani do badania zasadniczego mogli uczestniczyć w długotrwałym, otwartym badaniu dodatkowym. W ciągu 3 lat 87% pacjentów otrzymywało dawkę 80 mg trzy razy na dobę. Łącznie 207 pacjentów było leczonych syldenafilem w badaniu zasadniczym, a ich status długookresowego przeżycia oceniano przez co najmniej 3 lata. W tej populacji oszacowania Kaplana-Meiera przeżycia rocznego, 2- i 3-letniego wynosiły odpowiednio 96%, 91% i 82%. Przeżywalność roczna, 2- i 3-letnia wśród pacjentów w klasie czynnościowej II wg WHO przy rozpoczęciu badania wynosiła odpowiednio 99%, 91% i 84%, a wśród pacjentów w klasie czynnościowej III wg WHO przy rozpoczęciu badania wartości te wynosiły odpowiednio 94%, 90% i 81%.

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

Skuteczność u dorosłych pacjentów z PAH (dotyczy stosowania w skojarzeniu z epoprostenolem)

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie z udziałem 267 pacjentów z PAH, u których uzyskano stabilizację ciśnienia dzięki dożylnemu podawaniu epoprostenolu. Do pacjentów z PAH należały osoby z pierwotnym nadciśnieniem płucnym (212/267, 79%) i z PAH związanym z chorobą tkanki łącznej (55/267, 21%). Większość pacjentów zakwalifikowano do II klasy czynnościowej wg WHO (68/267, 26%) lub do III klasy wg tej skali (175/267, 66%), mniejszą liczbę – do klasy I (3/267, 1%) lub IV (16/267, 6%), a w przypadku kilku pacjentów (5/267, 2%) klasa była nieznana. Pacjentów przydzielano losowo do grupy przyjmującej placebo i do grupy leczonej syldenafilem (w ustalonych dawkach zwiększanych stopniowo, począwszy od 20 mg do 40 mg, a następnie do 80 mg, trzy razy na dobę, zgodnie z tolerancją na produkt) w skojarzeniu z dożylnie podawanym epoprostenolem.

Podstawowym punktem końcowym oceny skuteczności było porównanie wyjściowego dystansu sześciominutowego marszu z dystansem sześciominutowego marszu po 16 tygodniach. Stwierdzono istotne statystycznie korzyści ze stosowania syldenafilu w porównaniu do placebo pod względem tego parametru. Zaobserwowano średnie skorygowane placebo wydłużenie dystansu sześciominutowego marszu o 26 metrów na korzyść syldenafilu (95% CI: 10,8, 41,2) ($p=0,0009$). W przypadku pacjentów, których wyjściowy dystans marszu wynosił ≥ 325 metrów, w wyniku leczenia uzyskano jego wydłużenie o 38,4 metra na korzyść syldenafilu. U pacjentów z wyjściowym dystansem marszu < 325 metrów w wyniku leczenia uzyskano jego wydłużenie o 2,3 metra na korzyść placebo. W przypadku pacjentów z pierwotnym PAH leczenie powodowało wydłużenie omawianego parametru o 31,1 metra w porównaniu do 7,7 metra u pacjentów z PAH związanym z chorobą tkanki łącznej. Ze względu na niewielką liczebność próby, różnica między wynikami w tych randomizowanych podgrupach mogła być przypadkowa.

U pacjentów leczonych syldenafilem uzyskano istotne statystycznie obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W wyniku leczenia zaobserwowano średnie obniżenie omawianej wartości, skorygowane o występujące po podaniu placebo, o -3,9 mmHg na korzyść syldenafilu (95% CI: -5,7, -2,1) ($p=0,00003$). Drugorzędowym punktem końcowym był czas do wystąpienia pogorszenia klinicznego, który zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego zdarzenia będącego objawem pogorszenia klinicznego (zgon, przeszczep płuca, włączenie leczenia bozentanem lub pogorszenie stanu klinicznego wymagające wprowadzenia zmiany w terapii epoprostenolem). Leczenie syldenafilem znacząco opóźniło czas do wystąpienia klinicznych objawów pogorszenia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) w porównaniu z placebo ($p = 0,0074$). Zdarzenia będące objawami pogorszenia klinicznego wystąpiły u 23 uczestników badania w grupie otrzymującej placebo (17,6%) w porównaniu z 8 uczestnikami w grupie stosującej syldenafil (6,0%).

Dane dotyczące długoterminowego przeżycia w badaniu podstawowym z zastosowaniem epoprostenolu

Pacjenci zakwalifikowani do badania leczenia skojarzonego z epoprostenolem mogli uczestniczyć w długotrwałym, otwartym badaniu dodatkowym. W ciągu 3 lat 68% pacjentów otrzymywało dawkę 80 mg trzy razy na dobę. W sumie 134 pacjentów było leczonych syldenafilem w badaniu zasadniczym, a ich status długookresowego przeżycia oceniano przez co najmniej 3 lata. W tej populacji oszacowania Kaplana-Meiera przeżycia rocznego, 2- i 3-letniego wynosiły odpowiednio 92%, 81% i 74%.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dorosłych pacjentów z PAH (dotyczy stosowania w skojarzeniu z bozentanem)

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym za pomocą placebo badaniu objęto 103 pacjentów w stabilnym stanie klinicznym z PAH (klasa czynnościowa WHO II oraz III), którym wcześniej podawano bozentan przez co najmniej trzy miesiące. Badaniem objęto zarówno pacjentów z pierwotnym PAH, jak i PAH związanym z chorobą tkanki łącznej. Pacjentów randomizowano do grup otrzymujących placebo lub syldenafil (20 mg trzy razy na dobę) w skojarzeniu z bozentanem (62,5–125 mg dwa razy na dobę). Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności była zmiana względem punktu wyjściowego wyników testu 6MWD w 12. tygodniu badania. Wykazano brak istotnej różnicy między syldenafilem (20 mg trzy razy na dobę)

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

a placebo (odpowiednio 13,62 m (95% CI: -3,89 do 31,12) i 14,08 m (95% CI: -1,78 do 29,95) w odniesieniu do średniej zmiany wyniku testu 6MWD (wartości przebytego dystansu) względem punktu wyjściowego.

Zaobserwowano różnice w wynikach testu 6MWD między grupami pacjentów z pierwotnym PAH i PAH związanym z chorobą tkanki łącznej. W przypadku pacjentów z pierwotnym PAH (67 pacjentów) średnia zmiana wyniku testu 6MWD względem punktu wyjściowego wynosiła 26,39 m (95% CI: 10, 70 do 42,08) oraz 11,84 m (95% CI: -8,83 do 32,52) odpowiednio w grupie pacjentów przyjmujących syldenafil i placebo. Jednak w przypadku pacjentów z PAH związanym z chorobą tkanki łącznej (36 pacjentów) średnia zmiana wyniku testu 6MWD względem punktu wyjściowego wynosiła -18,32 m (95% CI: -65,66 do 29,02) oraz 17,50 m (95% CI: -9,41 do 44,41) odpowiednio w grupach przyjmujących syldenafil i placebo.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach leczenia (syldenafil w skojarzeniu z bozentanem w porównaniu do bozentanu w monoterapii), oraz zgodna ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania syldenafilu w monoterapii (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Tętniczne nadciśnienie płucne

Łącznie 234 pacjentów w wieku od 1. roku do 17 lat leczono w warunkach randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowego, kontrolowanego za pomocą placebo, prowadzonego w grupach równoległych badania mającego na celu ustalenie optymalnej dawki. U uczestników badania (38% chłopców i 62% dziewcząt) odnotowano masę ciała ≥ 8 kg oraz pierwotne nadciśnienie płucne (PPH) [33%], bądź tętniczne nadciśnienie płucne (PAH) wtórne do wrodzonej wady serca [przeciek lewo-prawy 37%, leczenie operacyjne 30%]. W tym badaniu 63 spośród 234 (27 %) pacjentów było w wieku < 7 lat (mała dawka syldenafilu = 2; średnia dawka = 17; duża dawka = 28; placebo = 16), a 171 spośród 234 (73%) pacjentów było w wieku 7 lat i starszych (mała dawka syldenafilu = 40; średnia dawka = 38; duża dawka = 49; placebo = 44). U większości uczestników podczas badania wyjściowego stwierdzono klasę czynnościową I (75/234, 32%) lub II (120/234, 51%) wg klasyfikacji WHO; u mniejszego odsetka pacjentów odnotowano klasę czynnościową III (35/234, 15%) lub IV (1/234, 0,4%); natomiast w przypadku kilku pacjentów (3/234, 1,3%) klasa czynnościowa wg WHO była nieznana.

U pacjentów uprzednio nie stosowano specyficznej terapii przeciwko PAH, jak również podawanie prostacykliny, analogów prostacykliny i antagonistów receptora endotelinowego było niedozwolone w omawianym badaniu, podobnie jak stosowanie argininy, azotanów, alfa-blokerów i silnych inhibitorów cytochromu CYP450 3A4.

Głównym celem badania była ocena skuteczności 16-tygodniowego, długotrwałego leczenia podawanym doustnie syldenafilem u dzieci i młodzieży w zakresie poprawy wydolności wysiłkowej, mierzonej za pomocą sercowo-płucnej próby wysiłkowej (test CPET) u uczestników badania, którzy pod względem rozwojowym byli w stanie wykonać takie badanie ($n = 115$). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały monitorowanie hemodynamiczne, ocenę objawów, klasę czynnościową wg WHO, zmianę w schemacie leczenia podstawowego oraz pomiar jakości życia.

Uczestników przydzielono do jednej z trzech grup leczonych za pomocą syldenafilu, stosujących odpowiednio: małą (10 mg), średnią (10-40 mg) lub dużą dawkę (20-80 mg) syldenafilu, w schemacie trzy razy na dobę, bądź placebo. Rzeczywiste dawki podawane w danej grupie były zależne od masy ciała poszczególnych pacjentów (patrz punkt 4.8). Odsetek pacjentów otrzymujących produkty lecznicze wspomagające w momencie rozpoczęcia leczenia (leki przeciwzakrzepowe, digoksynę, blokery kanału wapniowego, leki moczopędne i/lub tlen) był podobny w połączonej grupie pacjentów stosujących syldenafil (47,7%) i w grupie otrzymującej placebo (41,7%).

Pierwszorzędnym punktem końcowym była skorygowana względem placebo procentowa zmiana szczytowego pochłaniania tlenu (VO_2), odnotowana pomiędzy wartością wyjściową a tygodniem 16. za pomocą testu CPET w połączonej grupie pacjentów stosujących różne dawki produktu (Tabela 2).

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

Łącznie 106 spośród 234 (45%) uczestników badania kwalifikowało się do przeprowadzenia testu CPET; grupa ta obejmowała dzieci w wieku ≥ 7 lat, które pod względem rozwojowym były w stanie wykonać ten test. Dzieci w wieku < 7 lat (wszystkie dawki syldenafile = 47; placebo = 16) kwalifikowały się wyłącznie do oceny drugorzędowych punktów końcowych. Średnie wyjściowe wartości szczytowej objętości zużytego tlenu (VO_2) były porównywalne w grupach leczonych syldenafilem (od 17,37 do 18,03 ml/kg/min) i nieco wyższe w grupie stosującej placebo (20,02 ml/kg/min). Wyniki głównej analizy (połączona grupa pacjentów przyjmujących substancję czynną w porównaniu z grupą stosującą placebo) nie były znaczące statystycznie ($p = 0,056$) (patrz Tabela 2). Szacunkowa różnica pomiędzy średnią dawką syldenafile i placebo wynosiła 11,33% (95% CI: od 1,72 do 20,94) (patrz Tabela 2).

Tabela 2: Skorygowana względem placebo % zmiana wyjściowej wartości szczytowego VO_2 wg podziału na grupy stosujące substancję czynną

Grupa leczona	Szacunkowa różnica	95% przedział ufności (CI)
Mała dawka (n=24)	3,81	-6,11; 13,73
Średnia dawka (n=26)	11,33	1,72; 20,94
Duża dawka (n=27)	7,98	-1,64; 17,60
Połączona grupa wszystkich dawek (n=77)	7,71 ($p = 0,056$)	-0,19; 15,60

n=29 dla grupy stosującej placebo

Oszacowania na podstawie modelu ANCOVA skorygowane względem zmiennych towarzyszących: wyjściowej wartości szczytowego VO_2 , etiologii i masy ciała.

W zakresie wskaźnika naczyniowego oporu płucnego (PVRI) i średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) odnotowano poprawę zależną od dawki. W grupach stosujących odpowiednio średnią i wysoką dawkę syldenafile stwierdzono redukcję PVRI w porównaniu z placebo wynoszącą – odpowiednio – 18% (95% CI: od 2% do 32%) i 27% (95% CI: od 14% do 39%); natomiast w grupie stosującej niską dawkę badanego produktu nie wykazano znaczącej różnicy w porównaniu z placebo (różnica rzędu 2%). W grupach stosujących syldenafil w średniej i wysokiej dawce odnotowano zmiany wyjściowej wartości mPAP w porównaniu z placebo wynoszące odpowiednio - 3,5 mmHg (95% CI: -8,9; 1,9) i -7,3 mmHg (95% CI: -12,4; -2,1); natomiast w grupie stosującej małą dawkę badanego produktu zaobserwowano niewielką różnicę w porównaniu z placebo (różnica wynosząca 1,6 mmHg). We wszystkich trzech grupach stosujących syldenafil odnotowano poprawę w zakresie wskaźnika sercowego (CI) w porównaniu z placebo, wynoszącą – odpowiednio – 10%, 4% i 15% dla grupy otrzymującej małą, średnią i dużą dawkę produktu.

Jedynie u uczestników badania stosujących dużą dawkę syldenafile wykazano znaczącą poprawę w zakresie klasy czynnościowej w porównaniu z placebo. Iloraz szans dla grup leczonych syldenafilem w małej, średniej i dużej dawce, w porównaniu z placebo, wynosił odpowiednio 0,6 (95% CI: 0,18; 2,01), 2,25 (95% CI: 0,75; 6,69) oraz 4,52 (95% CI: 1,56; 13,10).

Dane uzyskane w długoterminowym przedłużeniu badania

Spośród 234 uczestników krótkoterminowego, kontrolowanego za pomocą placebo badania z udziałem dzieci i młodzieży, 220 osób zostało włączonych do długoterminowego badania przedłużonego. Pacjenci, którzy w badaniu krótkoterminowym otrzymywali placebo, zostali zrandomizowani do grup stosujących syldenafil; osoby o masie ciała wynoszącej ≤ 20 kg włączono do grup otrzymujących średnią lub dużą dawkę (1:1), natomiast osoby o masie ciała wynoszącej > 20 kg włączono do grup przyjmujących małą, średnią lub dużą dawkę produktu (1:1:1). Spośród 229 pacjentów przyjmujących syldenafil, liczba osób przydzielonych do stosowania produktu w małej, średniej i dużej dawce wynosiła odpowiednio 55, 74 i 100. Łączny czas leczenia w okresie badania krótkoterminowego i badania długoterminowego od momentu rozpoczęcia fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby wynosił u poszczególnych pacjentów od 3 do 3129 dni. W grupie

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

przyjmującej syldenafil mediana czasu leczenia syldenafilem wynosiła 1696 dni (nie uwzględniając 5 pacjentów, którzy otrzymywali placebo w fazie prowadzonej metodą podwójnie zaślepionej próby i nie byli leczeni w długoterminowym badaniu przedłużonym).

Wskaźnik przeżycia po 3 latach, u pacjentów z masą ciała > 20 kg w badaniu wyjściowym oszacowano metodą Kaplana-Meiera na poziomie – odpowiednio – 94%, 93% i 85% w przypadku pacjentów w grupach stosujących małą, średnią i dużą dawkę badanego produktu; u pacjentów z masą ciała ≤ 20 kg w badaniu wyjściowym wskaźnik przeżycia wynosił odpowiednio 94% i 93% w przypadku pacjentów w grupach stosujących średnią i dużą dawkę badanego produktu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

W czasie prowadzenia badania łącznie odnotowano 42 przypadki zgonów, w trakcie leczenia lub w okresie obserwacji mającej na celu ocenę czasu przeżycia. 37 zgonów nastąpiło przed podjęciem decyzji przez Komisję ds. Monitorowania Danych o zmniejszeniu dawki z uwagi na obserwowane niewspółmierne zwiększenie śmiertelności w przypadku stosowania większych dawek syldenafilu. Spośród tych 37 zmarłych pacjentów, liczba (%) zgonów w grupach przyjmujących małą, średnią i dużą dawkę syldenafilu wynosiła odpowiednio 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%) oraz 22/100 (22%). Pozostałe 5 zgonów zgłoszono w późniejszym okresie. Przyczyny zgonu były związane z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH). U dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH) nie należy stosować dawek większych niż zalecane (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wartość szczytowego VO_2 oceniono po okresie 1 roku od rozpoczęcia badania kontrolowanego za pomocą placebo. Spośród pacjentów leczonych syldenafilem, którzy pod względem rozwojowym byli w stanie wykonać badanie CPET, u 59/114 pacjentów (52%) nie stwierdzono żadnego pogorszenia wyjściowej wartości szczytowego VO_2 od rozpoczęcia leczenia syldenafilem. Podobnie u 191 spośród 229 uczestników badania (83%), którzy otrzymywali syldenafil stwierdzono, że klasa czynnościowa wg WHO pozostała niezmieniona lub poprawiła się podczas oceny po 1 roku.

Przetrwale nadciśnienie płucne u noworodków Przeprowadzono randomizowane, kontrolowane placebo badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby w dwóch grupach równoległych z udziałem 59 noworodków, u których rozpoznano przetrwale nadciśnienie płucne noworodka (ang. *persistent pulmonary hypertension of the newborn* - PPHN) lub niedotlenieniową niewydolność oddechową (ang. *hypoxic respiratory failure* - HRF) lub stwierdzono ryzyko rozwoju PPHN przy wskaźniku oksygenacji (ang. *oxygenation index* - OI) > 15 i < 60 . Pierwszorzędnym celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania podawanego dożylnie syldenafilu dodanego do podawanego wziewnie tlenu azotu (ang. *inhaled nitric oxide* - iNO) w porównaniu ze stosowaniem samego iNO.

Równorzędnymi pierwszorzędnymi punktami końcowymi były: odsetek przypadków niepowodzenia leczenia zdefiniowanego jako potrzeba zastosowania dodatkowej terapii w leczeniu PPHN, potrzeba zastosowania pozaustrojowego utlenowania krwi (ang. *extracorporeal membrane oxygenation* - ECMO) lub zgon w trakcie badania klinicznego, oraz czas stosowania iNO po włączeniu podawanego dożylnie leku badanego u pacjentów, u których nie stwierdzono niepowodzenia leczenia. Różnica w odsetkach przypadków niepowodzenia leczenia między obiema grupami nie była statystycznie istotna (27,6% i 20,0% odpowiednio w grupie, w której stosowano iNO w skojarzeniu z podawanym dożylnie syldenafilem, i w grupie, w której stosowano iNO i placebo). W przypadku pacjentów, u których nie stwierdzono niepowodzenia leczenia, średni czas stosowania iNO po włączeniu podawanego dożylnie leku badanego był w obu grupach taki sam i wyniósł w przybliżeniu 4,1 dnia.

Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia oraz ciężkie działania niepożądane odnotowano odpowiednio u 22 (75,9%) i 7 (24,1%) pacjentów w grupie, w której stosowano iNO w skojarzeniu z podawanym dożylnie syldenafilem, oraz odpowiednio u 19 (63,3%) i 2 (6,7%) pacjentów w grupie, w której stosowano iNO i placebo. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia należały: niedociśnienie (8 [27,6%] pacjentów), hipokaliemia (7 [24,1%] pacjentów), niedokrwistość i zespół z odstawienia (4 [13,8%] pacjentów w każdym przypadku) i bradykardia (3 [10,3%] pacjentów) w grupie, w której stosowano iNO i

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

podawany dożylnie sildenafil, oraz: odma płucnowa (4 [13,3%] pacjentów), niedokrwistość, obrzęk, hiperbilirubinemia, wzrost poziomu białka C-reaktywnego i niedociśnienie (3 [10,0%] pacjentów w każdym przypadku) w grupie stosowania iNO i placebo (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Sildenafil jest wchłaniany szybko. Po podaniu doustnym na czczo, maksymalne stężenia w surowicy występują po 30-120 min (średnio 60 min). Średnia całkowita biodostępność po zastosowaniu doustnym wynosi 41% (zakres 25-63%). W zakresie dawek 20-40 mg po podaniu doustnym trzy razy na dobę, wartości AUC i C_{max} sildenafilu zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Po zastosowaniu dawki 80 mg doustnie trzy razy na dobę poziomy leku w osoczu zwiększają się szybciej w porównaniu do modelu zmian proporcjonalnych do dawki. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym biodostępność po podaniu doustnym 80 mg sildenafilu trzy razy na dobę była średnio o 43% (90% CI: 27%-60%) większa w porównaniu do mniejszych dawek.

Stosowanie sildenafilu podczas posiłku zmniejsza szybkość jego absorpcji; średnie opóźnienie T_{max} sildenafilu wynosi 60 minut, a średnie zmniejszenie C_{max} - 29%, jednak zakres wchłaniania nie zmieniał się istotnie (AUC zmniejszyło się o 11%).

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji sildenafilu w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi 105 l, co wskazuje na przenikanie produktu leczniczego do tkanek. Po zastosowaniu doustnym dawki 20 mg trzy razy na dobę, średnie maksymalne stężenie sildenafilu w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiło około 113 ng/ml. Sildenafil i jego główny krążący N-demetylo metabolit wiążą się z białkami osocza w około 96%. Stopień wiązania z białkami nie zależy od całkowitych stężeń produktu leczniczego.

Metabolizm

Sildenafil jest metabolizowany przede wszystkim przez układ enzymów mikrosomalnych wątroby cytochromu P450, w tym przez jego izoenzym CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C9. Główny metabolit sildenafilu powstaje w wyniku jego N-demetylacji. Wykazuje on podobną do sildenafilu selektywność w stosunku do fosfodiesteraz. Działanie metabolitu na PDE5 określono *in vitro* na 50% siły działania leku macierzystego. N-demetylo metabolit sildenafilu podlega dalszym przemianom; jego okres półtrwania wynosi około 4 godziny. U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym stężenia N-demetylo metabolitu w osoczu wynoszą około 72% stężeń sildenafilu podawanego w dawce 20 mg trzy razy na dobę (co odpowiada 36% działania farmakologicznego sildenafilu). Wpływ tych danych na skuteczność produktu nie jest znany.

Eliminacja

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Niewydolność nerek

U ochotników z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min) farmakokinetyka sildenafilu po zastosowaniu jednorazowej dawki doustnej 50 mg

nie zmieniała się. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) klirens sylденаfilu zmniejszał się, co powodowało wzrost AUC i C_{max} sylденаfilu odpowiednio o 100% i 88% w porównaniu do osób w tym samym wieku i bez niewydolności nerek. Znamienne zwiększały się ponadto wartości AUC (o 200%) i C_{max} (o 79%) *N*-demetylo metabolitu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek w porównaniu do pacjentów z wydolnymi nerkami.

Niewydolność wątroby

U ochotników z łagodną i umiarkowaną marskością wątroby (wg Child-Pugh klasa A i B), klirens sylденаfilu ulegał zmniejszeniu, co powodowało wzrost AUC (o 85%) i C_{max} (o 47%) w porównaniu do tych wartości u osób w tym samym wieku bez zaburzeń czynności wątroby. Dodatkowo, wartości AUC i C_{max} dla *d*-metylo metabolitu były istotnie zwiększone o odpowiednio 154% i 87% u pacjentów z marskością wątroby w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie badano farmakokinetyki sylденаfilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Farmakokinetyka w różnych grupach pacjentów

U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym średnie stężenia w stanie stacjonarnym były o 20-50% wyższe w porównaniu do stężeń uzyskiwanych u zdrowych ochotników w zakresie dawek 20–80 mg trzy razy na dobę. Obserwowano także dwukrotnie wyższe stężenia minimalne w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Obydwa wyniki wskazują na niższy klirens i (lub) większą biodostępność po podaniu doustnym sylденаfilu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu z grupą zdrowych ochotników.

Dzieci i młodzież

Z analizy profilu farmakokinetycznego sylденаfilu u pacjentów uczestniczących w pediatrycznych badaniach klinicznych wynika, że masa ciała jest dobrym czynnikiem predykcyjnym ekspozycji na lek u dzieci. Wartości okresu półtrwania sylденаfilu w osoczu oszacowano na poziomie od 4,2 do 4,4 godziny w przypadku pacjentów o masie ciała wynoszącej od 10 do 70 kg i nie odnotowano żadnych znaczących klinicznie różnic. Wartość parametru C_{max} po podaniu doustnym pojedynczej dawki syldenafilu wynoszącej 20 mg oszacowano na poziomie 49, 104 i 165 ng/ml w przypadku pacjentów o masie ciała wynoszącej odpowiednio 70, 20 i 10 kg. Oszacowano natomiast, że wartość parametru C_{max} po podaniu doustnym pojedynczej 10 mg dawki syldenafilu wynosiła 24, 53 i 85 ng/ml w przypadku pacjentów o masie ciała wynoszącej odpowiednio 70, 20 i 10 kg. Obliczono, że wartość parametru T_{max} wynosi w przybliżeniu 1 godzinę i jest niemal niezależna od masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

U noworodków szczurzych, którym podawano wewnątrzmacicznie i po urodzeniu 60 mg/kg syldenafilu obserwowano zmniejszenie liczby młodych w miocie, obniżenie urodzeniowej masy ciała w pierwszym dniu oraz zmniejszenie przeżywalności po czterech dniach ekspozycji około pięćdziesiąt razy większych od oczekiwanych u ludzi po zastosowaniu dawki 20 mg trzy razy na dobę.

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Nie obserwowano działań niepożądanych, podobnych do występujących w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej.

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Wodorofosforan wapnia
Sól sodowa kroskarmelozy
Hypromeloza 2910 (E464)
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza 2910 (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Laktoza jednowodna
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCV/aluminium w opakowaniach zawierających 90 tabletek i 300 tabletek
Perforowane blistry jednodawkowe PCV/aluminium w opakowaniach zawierających po 15x1, 90x1 i 300x1 tabletkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1137/001
EU/1/16/1137/002

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

EU/1/16/1137/003
EU/1/16/1137/004
EU/1/16/1137/005

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 listopada 2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 sierpnia 2021

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

Polska

accord

Ulotka dołączona do opakowania:
informacja dla pacjenta

Granpidam 20 mg tabletki powlekane

syildenafil

Należy uważnie zapoznać się z treścią
ulotki przed zastosowaniem leku,
ponieważ zawiera ona informacje ważne
dla pacjenta.

- Należy zachować ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Granpidam i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Granpidam
3. Jak stosować lek Granpidam
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Granpidam
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Granpidam i w jakim celu się go stosuje

Granpidam zawiera substancję czynną, syildenafil, który należy do grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5).

Granpidam obniża ciśnienie tętnicze w płucach rozkurczając naczynia płuc.

Lek Granpidam jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi w naczyniach tętniczych płuc (tętniczego nadciśnienia płucnego) u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Granpidam

Kiedy nie stosować leku Granpidam
Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na

nieżytową przednią niedokrwienną neuropatią nerwu wzrokowego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Granpidam należy omówić to z lekarzem.

Należy poinformować o:

- Chorobie związanej raczej z zablokowaniem lub zwężeniem żyły w płucach, aniżeli z zablokowaniem lub zwężeniem tętnicy.
 - Ciężkiej chorobie serca.
 - Zaburzeniach przepływu krwi przez komory serca.
 - Wzroście ciśnienia w naczyniach krwionośnych płuc.
 - Zmniejszeniu ciśnienia krwi podczas spoczynku.
 - Utracie dużej ilości płynów (odwodnienie), które może wystąpić w przypadku nadmiernego pocenia się lub spożywania niewystarczającej ilości płynów. Może to również wystąpić w przypadku pojawienia się gorączki, wymiotów lub biegunki.
 - Rzadkiej, dziedzicznej chorobie oczu (retinitis pigmentosa).
 - Nieprawidłowości dotyczącej krwinek czerwonych (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa), chorobie nowotworowej szpiku kostnego (szpiczak mnogiej) lub jakiegokolwiek chorobie gruczołu lub jego anatomicznym zniekształceniu.
 - Chorobie wrzodowej żołądka, zaburzeniach krzepnięcia (takich jak hemofilia) lub częstym krwawieniu z nosa.
 - Przyjmowaniu leków stosowanych w zaburzeniach erekcji.
- Podczas stosowania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, w tym syildenafilu, w leczeniu zaburzeń wzroku, zgłaszano następujące działania niepożądane, o częstotności nieznannej, dotyczące zaburzeń widzenia: częściowe, niespodziewane, przemijające lub trwałe osłabienie, lub utratę widzenia w jednym lub obu oczach.

W przypadku wystąpienia niespodziewanego osłabienia lub utraty wzroku, należy przerwać stosowanie leku Granpidam i niezwłocznie zgłosić się do lekarza (patrz również punkt 4).

U mężczyzn stosujących syildenafil zaobserwowano wystąpienie przedłużonych, oraz czasami bolesnych erekcji. W przypadku erekcji utrzymującej się dłużej niż 4 godziny, należy przerwać stosowanie leku Granpidam i niezwłocznie zgłosić się do lekarza (patrz również punkt 4).

Stosowanie leku u pacjentów z chorobami nerek lub wątroby Należy poinformować lekarza o występowaniu chorób nerek lub wątroby, gdyż może być konieczne dostosowanie dawki leku.

nadciśnienia tętniczego krwi lub rozróżni gruczołu krokowego, ponieważ równoczesne stosowanie tych leków może wywołać objawy powodujące zmniejszenie ciśnienia krwi (np. zawroty głowy, uczucie pustki w głowie).

Stosowanie leku Granpidam z jedzeniem i piciem

W trakcie stosowania leku Granpidam nie należy spożywać soku grejfrutowego.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Lek Granpidam może być stosowany w czasie ciąży tylko wtedy, kiedy jest to bezwzględnie konieczne.

Nie zaleca się stosowania leku Granpidam u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że stosują one odpowiednie metody antykoncepcji. Lek Granpidam przenika do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach i nie przewiduje się, aby negatywnie wpływał na organizm dzieci karmionych piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Granpidam może powodować wystąpienie zawrotów głowy i zaburzeń widzenia. Należy sprawdzić reakcję organizmu na lek przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Granpidam zawiera laktozę

Pacjent, który został wcześniej poinformowany o występowaniu nietolerancji niektórych cukrów powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Granpidam.

Granpidam zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Granpidam

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 20 mg trzy razy na dobę (przyjmowana co 8-8 godzin), przyjmowana wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Dla dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat, zalecana dawka wynosi 10 mg trzy razy na dobę w przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała ≤ 20 kg lub 20 mg trzy razy na dobę dla dzieci i młodzieży o masie ciała

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І.

syildenafil lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeśli pacjent przyjmuje azotany lub leki uwalniające tlenek azotu, takie jak azotan amylu. Leki te są stosowane w leczeniu bólu w klatce piersiowej („dławicy piersiowej”). Lek Granpidam może nasilić działania tych leków i dlatego pacjent powinien poinformować lekarza o ich przyjmowaniu. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jeśli pacjent przyjmuje riociguat. Jest to lek stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego (tj. wysokiego ciśnienia krwi w płucach) i przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (tj. wysokiego ciśnienia w płucach spowodowanego przez zakrzepy krwi). Wykazano, że inhibitory PDE5, takie jak sildenafil, nasilają działanie obniżające ciśnienie krwi przez ten lek. Jeśli pacjent przyjmuje riociguat lub nie jest pewien, należy poinformować o tym lekarza.

Jeśli u pacjenta wystąpił ostatnio udar mózgu, zawał lub występuje ciężkie schorzenie wątroby lub bardzo niskie ciśnienie tętnicze krwi (< 90/50 mmHg).

Jeśli pacjent przyjmuje leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych, takie jak ketokonazol, itraconazol lub rytonawir (stosowany w leczeniu HIV).

Jeśli u pacjenta stwierdzono kiedykolwiek utratę wzroku z powodu zaburzonego przepływu krwi do nerwu w oku nazywanego

Dzieci

Leku Granpidam nie należy stosować u dzieci poniżej 1. roku życia.

Lek Granpidam a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- Lekach zawierających azotany lub leki uwalniające tlenek azotu, takie jak azotan amylu (tzw. poppers). Leki te są stosowane w leczeniu dławicy piersiowej lub bólu w klatce piersiowej (patrz punkt 2 „Informacje ważne przed zastosowaniem leku Granpidam”).
- Riociguat.
- Jednocześnie stosowanych innych sposobach leczenia nadciśnienia płucnego (np. bozentan, iloprost).
- Lekach zawierających ziele dziurawca (lek ziołowy), ryfampicynę (lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych), karbamazepinę, fenytoinę lub fenobarbital (stosowane m.in. w leczeniu padaczki).
- Lekach hamujących krzepnięcie krwi (np. warfaryna) pomimo, iż nie powodowały wystąpienia działań niepożądanych.
- Lekach zawierających erytromycynę, klarytromycynę, telitromycynę (antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych), sakwinawir (stosowany w leczeniu HIV) lub nefazodon (stosowany w leczeniu depresji), gdyż może być konieczne dostosowanie dawki.
- Lekach α -adrenolitycznych (np. doksazosyny), stosowanych w leczeniu

> 20 kg, przyjmowane wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego. Nie należy stosować większych dawek u dzieci. Ten lek powinien być stosowany tylko w przypadku podawania dawki 20 mg trzy razy na dobę. Dla pacjentów o masie ciała ≤ 20 kg i pozostałych młodszych pacjentów, którzy nie mogą połączyć tabletek, dostępne są inne odpowiednie postacie farmaceutyczne leku.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Granpidam

Nie należy przyjmować większej od zalecanej ilości leku.

W przypadku zażycia większej od zalecanej dawki leku, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Przyjęcie większej dawki leku Granpidam niż zalecana może zwiększyć ryzyko wystąpienia opisanych działań niepożądanych.

Pominięcie przyjęcia leku Granpidam

W przypadku pominięcia dawki leku Granpidam należy ją jak najszybciej przyjąć i kontynuować stosowanie leku zgodnie z ustalonym schematem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Granpidam

Nagle odstawienie leku Granpidam może doprowadzić do pogorszenia stanu klinicznego. Nie należy przerywać stosowania leku bez polecenia lekarza. Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku przez kilka dni przed przerwaniem leczenia. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości



КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І.

[Signature]

Romania

accord

Prospect: Informații pentru pacient

Granpidam 20 mg comprimate filmate

sildenafil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.

- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.

- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Granpidam și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Granpidam
3. Cum să luați Granpidam
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Granpidam
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Granpidam și pentru ce se utilizează

Granpidam conține substanța activă sildenafil și aparține unui grup de medicamente numite inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5).

Granpidam scade tensiunea arterială în plămâni prin lărgirea vaselor de sânge din plămâni.

Granpidam este utilizat pentru tratamentul adulților și al copiilor și adolescenților cu vârsta între 1 și

17 ani cu tensiune arterială mare în vasele de sânge din plămâni (hipertensiune arterială pulmonară).

ketoconazol sau itraconazol sau un medicament care conține ritonavir (pentru tratamentul infecției cu HIV).

- dacă ați avut vreodată pierderea vederii din cauza unei probleme cu fluxul sanguin la nivelul nervului ochiului denumită neuropatie optică anterioară ischemică, non-arteritică (NAION).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Granpidam, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:

- aveți o boală determinată cel mai probabil de o blocare sau îngustare a venelor din plămâni decât de o blocare sau îngustare a unei artere.
- aveți o afecțiune cardiacă severă.
- aveți o disfuncție a compartimentelor de pompare ale inimii.
- aveți presiunea sângelui în vasele de sânge din plămâni crescută.
- aveți tensiune arterială scăzută în repaus.
- pierdeți o cantitate mare de fluide din organism (deshidratare) ce poate avea loc atunci când transpirați mult sau nu consumați destule lichide. Aceasta se poate întâmpla dacă resimțiți o stare de rău însoțită de febră, vărsături sau diaree.
- aveți o afecțiune oculară rară moștenită (retinită pigmentară).
- aveți o anomalie a celulelor roșii ale sângelui (siclemie), cancer al celulelor sângelui (leucemie), cancer al măduvei osoase (mielom multiplu) sau orice boală sau deformare a penisului.
- aveți în prezent un ulcer la nivelul stomacului, o tulburare de sângerare (cum este hemofilia) sau probleme cu sângerările nazale.
- luați medicamente pentru disfuncție erectilă.

Atunci când inhibitorii PDE5, inclusiv sildenafil, au fost utilizați pentru tratamentul disfuncției erectile (DE), următoarele reacții adverse asupra vederii au fost raportate cu frecvență necunoscută: scădere parțială, bruscă, temporară sau permanentă sau pierdere a vederii la unul sau ambii ochi.

Dacă aveți un episod de scădere bruscă sau pierdere a vederii, nu mai luați Granpidam și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră (de asemenea vezi pct. 4).

După administrarea sildenafilului au fost raportate la bărbați erecții prelungite și uneori durabile. Dacă aveți erecții prelungite și durabile, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

- Medicamentele care conțin eritromicină, claritromicină, telitromicină (acestea sunt antibiotice utilizate pentru tratamentul anumitor infecții bacteriene), saquinavir (pentru tratamentul infecției cu HIV) sau nefazodonă (pentru tratamentul depresiei) deoarece poate fi necesară ajustarea dozei.

- Medicamente blocante alfa-adrenergice (exemplu doxazosin), utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau al afecțiunilor prostatei deoarece administrarea concomitentă a acestor două medicamente poate determina apariția simptomelor de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu: amețea, stare de confuzie).

Granpidam împreună cu alimente și băuturi

Nu trebuie să consumați suc de grapefruit dacă urmați tratament cu Granpidam.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua acest medicament. Granpidam nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Granpidam nu trebuie administrat femeilor aflate la vârsta fertilă decât dacă acestea utilizează măsuri de contracepție eficace. Întrerupeți alăptarea atunci când începeți tratamentul cu Granpidam. Granpidam nu trebuie administrat femeilor care alăptează deoarece nu se cunoaște dacă medicamentul ajunge în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Granpidam poate determina apariția amețelilor și poate afecta vederea. Trebuie să știți cum reacționați la folosirea acestui medicament înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Granpidam conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Granpidam conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic nu conține sodiu.

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Granpidam

Nu luați Granpidam:

- dacă sunteți alergic la sildenafil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la punctul 6).
- dacă luați medicamente care conțin nitrați sau donori de oxid nitric, cum este nitritul de amil. Adeseori, aceste medicamente sunt utilizate pentru ameliorarea durerilor în piept (sau „angină pectorală”). Granpidam poate determina o creștere importantă a efectelor acestor medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre aceste medicamente. Dacă nu sunteți sigur întrebați-l pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist.
- dacă luați riociguat. Acest medicament este utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare (de exemplu, tensiune mare a sângelui la nivelul plămânilor) și a hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice (de exemplu, tensiune mare a sângelui la nivelul plămânilor secundar cheagurilor de sânge). Inhibitorii de PDE5, cum este sildenafil, s-au dovedit a mări efectul hipotensor al acestui medicament. Dacă luați riociguat sau nu sunteți sigur de acest lucru, spuneți medicului dumneavoastră.
- dacă ați avut recent un accident vascular cerebral, un infarct miocardic sau dacă aveți o boală hepatică gravă sau tensiune arterială foarte mică (<90/50 mmHg).
- dacă luați un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice precum

dureoase. Dacă aveți o erecție care persistă mai mult de 4 ore, opriți administrarea Granpidam și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră (vezi pct. 4).

Atenționări speciale pentru pacienții cu afecțiuni renale sau hepatice

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți o afecțiune renală sau hepatică, deoarece poate fi necesară ajustarea dozei dumneavoastră.

Copii

Granpidam nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 1 an.

Granpidam împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați oricare alte medicamente.

- Medicamente care conțin nitrați, sau donori de oxid nitric precum nitratul de amil. Aceste medicamente sunt deseori prescrise pentru ameliorarea anginei pectorale sau „durerilor în piept” (vezi pct. 2 Nu luați Granpidam)
- Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă deja luați riociguat.
- Tratamente pentru hipertensiune pulmonară (de exemplu bosentan, iloprost)
- Medicamente ce conțin sunătoare (medicamente pe bază de plante), rifampicină (utilizată pentru tratarea infecțiilor determinate de bacterii), carbamazepină, fenitoină și fenobarbital (utilizate, printre altele, pentru tratamentul epilepsiei)
- Medicamente care subțiază sângele (de exemplu warfarina) deși acestea nu au determinat apariția niciunei reacții adverse

„nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Granpidam

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

La adulți, doza recomandată este de 20 mg de trei ori pe zi (luată la intervale de 8-8 ore), cu sau fără alimente.

Utilizarea la copii și adolescenți

Pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani, doza recomandată este de 10 mg de trei ori pe zi pentru copii și adolescenți cu greutate ≤ 20 kg sau de 20 mg de trei ori pe zi la copii și adolescenți cu greutate > 20 kg, luate cu sau fără alimente. Doze mai mari nu trebuie utilizate la copii și adolescenți. Acest medicament trebuie utilizat doar în cazul în care doza recomandată este de 20 mg de trei ori pe zi. Pentru pacienții cu greutatea ≤ 20 kg și pentru pacienții tineri care nu pot înghiți comprimate, pot fi mai potrivite pentru administrare alte forme farmaceutice.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Granpidam

Nu trebuie să luați mai mult medicament decât v-a recomandat medicul dumneavoastră. Dacă ați luat mai mult medicament decât vi s-a recomandat, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Dacă luați mai mult Granpidam decât trebuie, crește riscul apariției reacțiilor adverse cunoscute.

Dacă uitați să luați Granpidam

Dacă ați uitat să luați Granpidam, luați o doză

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І.

Slovenščina

accord

Navodilo za uporabo Granpidam 20 mg filmsko obložene tablete

sildenafil

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Granpidam in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Granpidam
3. Kako jemati zdravilo Granpidam
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Granpidam
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Granpidam in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Granpidam vsebuje zdravilno učinkovino sildenafil, ki sodi med zdravila, ki jih imenujemo zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5).

Zdravilo Granpidam širi žile v pljučih in s tem zniža krvni tlak v pljučih.

Zdravilo Granpidam uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnih žilah (pljučne arterijske hipertenzije) pri odraslih ter pri otrocih in mladostnikih, starih med 1 in 17 let.

se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate bolezen zaradi zamašene ali zožene vene v pljučih, ne pa zaradi zamašene ali zožene arterije.
- imate kakšno hudo težavo s srcem.
- imate težave s črpalnimi prekatmi srca.
- imate zvišan krvni tlak v krvnih žilah v pljučih.
- imate znižan krvni tlak v mirovanju.
- izgubite veliko količino telesnih tekočin (dehidracija), kar se lahko pojavi, ko se čezmerno potite ali ne pijete dovolj tekočin. To se lahko zgodi, če vam je slabo in imate vročino, bruhanje ali imate drisko.
- imate redko dedno očesno bolezen (pigmentozni retinitis).

- imate nepravilnost rdečih krvnih celic (srpastocelično anemijo), raka krvnih celic (levkemijo), raka kostnega mozga (multipli mielom) ali kakršnokoli bolezen ali deformacijo spolnega uda.

- imate trenutno razjedo na želodcu, ste nagnjeni h krvavitvam (npr. imate hemofilijo) ali imate težave s krvavitvami iz nosu.
- jemljete zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije.

Med uporabo za zdravljenje erektilne disfunkcije (ED) pri moških so v povezavi z inhibitorji PDE5, vključno s sildenafilom, poročali o naslednjih neželenih učinkih na vid, ki so se pojavili z neznano pogostnostjo: delno, nenadno, začasno ali trajno poslabšanje ali izguba vida na enem ali obeh očesih. Če doživite nenadno poslabšanje ali izgubo vida, prenehajte jemati zdravilo Granpidam in nemudoma obvestite zdravnika (glejte tudi poglavje 4).

Pri moških so po jemanju sildenafilu poročali o podaljšanih erekcijah, ki so bile včasih boleče. Če imate erekcije, ki nepretrgano traja dlje kot 4 ure, prenehajte jemati zdravilo Granpidam in nemudoma obvestite zdravnika (glejte tudi poglavje 4).

Posebna navodila za bolnike, ki imajo težave z ledvicami ali jetri

Zdravniku morate povedati, če imate težave z ledvicami ali jetri, kajti morda vam bo moral prilagoditi odmerek.

Otroci

Otroci, mlajši od 1 leta, ne smejo jemati zdravila Granpidam.

Granpidam ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Ženske v rodni dobi ne smejo uporabljati zdravila Granpidam, razen če uporabljajo ustrezno kontracepcijsko metodo. Zdravilo Granpidam prehaja v vaše mleko v zelo majhnih količinah in ni pričakovati, da bi škodovalo vašemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Granpidam lahko povzroči omotico in vpliva na vid. Preden vozite ali upravljate s stroji, morate vedeti, kako se odzivaste na to zdravilo.

Zdravilo Granpidam vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Granpidam vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Granpidam

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priloga: Priporočeni odmerek za odrasle je 20 mg trikrat na dan (v presledkih od 8 do 8 ur), s hrano ali brez nje.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Pri otrocih in mladostnikih, starih od 1 leta do 17 let, priporočeni odmerek pri bolnikih s telesno maso ≤ 20 kg znaša 10 mg trikrat na dan, pri bolnikih s telesno maso > 20 kg pa 20 mg trikrat na dan, s hrano ali brez nje. Večjih odmerkov se pri otrocih ne sme uporabljati. To zdravilo se lahko uporablja samo za odmerjanje 20 mg trikrat na dan. Za uporabo pri bolnikih s telesno maso ≤ 20 kg in pri drugih mlajših bolnikih, ki ne morejo pogoltniti tablet, so lahko primernejše druge farmacevtske oblike.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Granpidam, kot bi smeli

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Granpidam

Ne uporabljajte zdravila Granpidam:

- če ste alergični na sildenafil ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete zdravila, ki vsebujejo nitrate, ali dajalce dušikovega oksida, kakršen je amilnitrat. Ta zdravila pogosto uporabljamo za lajšanje bolečin v prsnem košu (angine pectoris). Zdravilo Granpidam lahko močno poveča njihov učinek. Zdravniku morate povedati, če jemljete katero od teh zdravil. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika ali farmacevta.
- če jemljete riociguat. To zdravilo se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (tj. visokega krvnega tlaka v pljučih) in kronične trombembolične pljučne hipertenzije (tj. visokega krvnega tlaka v pljučih, ki nastane zaradi krvnih strdkov). Zaviralci PDE5, kot je sildenafil, dokazano povečujejo hipotenzivne učinke tega zdravila. Če jemljete riociguat ali če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- če ste nedavno doživeli možgansko kap ali srčni infarkt ali če imate hudo bolezen jeter ali zelo nizek krvni tlak ($< 90/50$ mmHg).
- če jemljete zdravila za zdravljenje glivičnih okužb, kot sta ketokonazol ali itakonazol ali zdravila, ki vsebujejo ritonavir (za HIV).
- če ste kadarkoli izgubili vid zaradi motene prekrvavitve očesnega živca; to motnjo imenujemo nearteritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Granpidam

Zdravilo Granpidam

Druga zdravila in zdravilo Granpidam

- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli zdravilo:
- zdravila, ki vsebujejo nitrte, ali dajalce dušikovega oksida, kot je amilnitrat. Ta zdravila se pogosto uporabljajo za olajšanje pri angini pectoris ali bolečini v prsnem košu (glejte poglavje 2: Ne uporabljajte zdravila Granpidam).
 - če že jemljete riociguat, to povejte zdravniku ali farmacevtu.
 - zdravila za zdravljenje pljučne hipertenzije (npr. bosentan, iloprost).
 - zdravila, ki vsebujejo šentjanževko (zeliščno zdravilo), rifampicin (uporablja se za zdravljenje bakterijskih okužb), karbamazepin, fenitoin ali fenobarbital (med drugim se uporabljata za zdravljenje epilepsije).
 - zdravila proti strjevanju krvi (npr. varfarin), čeprav ta niso povzročila nobenih neželenih učinkov.
 - zdravila, ki vsebujejo eritromicin, klaritromicin, telitromicin (antibiotiki za zdravljenje določenih bakterijskih okužb), sakvinavir (za HIV) ali nefazodon (za depresijo), kajti morda bo treba prilagoditi odmerek.
 - zaviralce alfa (npr. doksazosin) za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali težav s prostato, saj lahko kombinacija teh dveh zdravil povzroči simptome znižanega krvnega tlaka (npr. omotica, vrtoglavica).

Zdravilo Granpidam skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem z zdravilom Granpidam ne smete piti grenivkinega soka.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Zdravila

Ne vzemite več zdravila, kot vam je naročil zdravnik.

Če ste vzeli več zdravila, kot vam je bilo naročeno, nemudoma obvestite zdravnika. Večji odmerek zdravila Granpidam, kot je dovoljen, lahko poveča tveganje znanih neželenih učinkov.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Granpidam

Če pozabite vzeti zdravilo Granpidam, vzemite odmerek, čim se spomnite, potem pa nadaljujte z jemanjem zdravila ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Granpidam

Če zdravilo Granpidam nehate jemati nenadoma, se vam simptomi lahko poslabšajo. Zdravila Granpidam ne nehajte jemati, če vam tega ne naroči zdravnik. Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred popolno opustitvijo zdravila odmerek nekaj dni postopoma zmanjšujete.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov, nemudoma prenehajte z jemanjem zdravila Granpidam in obvestite zdravnika (glejte tudi poglavje 2):

- če doživite nenadno poslabšanje ali izgubo vida (pogostnost ni znana).
- če imate erekcijo, ki neprekinjeno traja več kot 4 ure. Pri moških, ki so jemali sildenafil, so poročali o podaljšani in včasih boleči erekciji (pogostnost ni znana).

Odrasli

Zelo pogosto opisani neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) so glavobol, zardevanje obraza, prebavne motnje, driska in bolečine v rokah ali nogah.

Pogosto opisani neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) so vnetje podkožja, gripi podobni simptomi, vnetje sinusov, znižano število rdečih krvnih celic (anemija), zadrževanje tekočine, težave s spanjem, tesnoba, migrena, tresenje, »mravljinčenje« podobni občutki, pekoč občutek, zmanjšana občutljivost na dotik, krvavenje v ozadju očesa, učinki na vid, zamegljen vid in občutljivost na svetlobo.

Vpliv na barvni vid, draženje oči, pordelost bci, vrtoglavica, bronhitis, krvavitev iz nosu, izcedek iz nosu, kašelj, zamašen nos, vnetje želodca, gastroenteritis, zgaga, hemoroidi, napenjanje v trebuhu, suha usta, izguba las in dlak, pordelost kože, nočno znojenje, bolečine v mišicah, bolečine v hrbtu in povišanje telesne temperature.

Občasno opisani neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) so zmanjšana ostrina vida, dvojni vid, nenormalni občutki v očesu, krvavitev iz penisa, prisotnost krvi v spermi in/ali urinu ter povečanje prsi pri moških.

Poročali so tudi o kožnem izpuščaju, nenadnem poslabšanju sluha ali izgubi sluha ter znižanem krvnem tlaku z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Otroci in mladostniki

O naslednjih resnih neželenih učinkih so poročali pogosto (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): pljučnica, srčno popuščanje, popuščanje desne strani srca, z okvaro srca povezan šok, visok krvni tlak v pljučih, bolečina v prsnem košu, omedlevica, okužba dihal, bronhitis, virusna okužba v želodcu in prebavilih, okužba sečil in zobna gniloba.

O naslednjih resnih neželenih učinkih, za katere menijo, da so povezani z zdravljenjem, so poročali občasno (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): alergijska reakcija (npr. kožni izpuščaj, otekanje obraza, ustnic in jezika, piskajoče dihanje, težave z dihanjem in požiranjem), epileptični krči, neredno bičje srca, okvara sluha, kratka sapa, vnetje prebavnega trakta, piskajoče dihanje zaradi motenega pretoka zraka.

Zelo pogosto opisani neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) so glavobol, bruhanje, okužba žrela, vročina, driska, gripa in krvavitev iz nosu.

Pogosto opisani neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) so občutek siljenja na bruhanje, povečane erekcije, pljučnica in izcedek iz nosu.

Izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "Uporabno do:" ali "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih pogojev. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

informacije Kaj vsebuje zdravilo**Granpidam**

- Zdravila učinkovina je sildenafil. Ena tableta vsebuje 20 mg sildenafila v obliki sildenafiličevega citrata.

- Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, kalcijev hidrofosfat, premreženi natrijev karmelozat, (glejte poglavje 2, »Zdravilo Granpidam vsebuje natrij«), hipromeloza 2910 (E464), magnezijev stearat.

Filmska obloga: hipromeloza 2910 (E464), titanov dioksid (E171), laktoza monohidrat, triacetin.

Izgled zdravila Granpidam in vsebina pakiranja

Bele do sivkasto bele, okrogle, s premerom približno 8,6 mm, bikonveksne, filmsko obložene tablete, z vtisnjenim znakom »20« na eni strani in brez znakov na drugi strani.

Granpidam 20 mg filmsko-obložene tablete so na voljo v 90 tablet in pretisnih omotih iz PVC/Alu, ki vsebujejo 300 tablet.

Granpidam 20 mg filmsko obložene tablete so na voljo tudi v PVC / Alu perforiran enoodmernih pretisnih omotih, ki vsebujejo 15x1, 90x1 in 300x1 tablet.

Na trgu morda niso vse velikosti pakiranja.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**Imetnik dovoljenja za promet:**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 8ª planta,
08039 Barcelona,
Španija

Izdelovalec:

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice,
Poljska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne 08/2021.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Poročanje o neželenih učinkih
 Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na
 Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

Če tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Granpidam

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
 Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu

(6012118) Date: 14/10/2021, 28/10/2021, 29/10/2021

Note: Artwork requires symbol of Scissor & dotted line. Perforation is not requiring in the artwork.

КОПІЯ ВІРНА
 Санченко І.І.

imediat de v-ați amintit, apoi continuați să luați comprimatele la orele obișnuite. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Granpidam întreruperea bruscă a tratamentului dumneavoastră cu Granpidam poate determina agravarea simptomelor. Nu încetați să luați Granpidam decât dacă medicul dumneavoastră vă spune acest lucru. Medicul dumneavoastră vă poate spune să reduceți doza timp de câteva zile înainte de a întrerupe definitiv tratamentul. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Dacă manifestați oricare din următoarele reacții adverse, trebuie să nu mai luați Granpidam și să vă adresați imediat unui medic (de asemenea vezi pct. 2):

- dacă resimțiți scăderea sau pierderea bruscă a vederii (frecvență necunoscută)
- dacă aveți o erecție, care persistă mai mult de 4 ore. Erecții prelungite și uneori dureroase au fost raportate la bărbați după ce au luat sildenafil (frecvență necunoscută).

Adulți

Reacțiile adverse raportate foarte frecvent (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) au fost: durere de cap, înroșire a feței, indigestie, diaree și durere la nivelul mâinilor și picioarelor.

Reacții adverse raportate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane) au inclus: infecții sub piele, simptome asemănătoare gripei, inflamație a sinusurilor, număr scăzut de globule roșii (anemie), retenție de lichide, dificultăți de adormire, anxietate, migrenă, tremurături, senzație de înțepături, senzație de arsură, scădere a sensibilității la atingere, sângerări în spatele ochilor, efecte asupra vederii, vedere încețoșată și sensibilitate crescută la lumină, efecte asupra vederii colorate, iritație a ochilor, congestioneare a ochilor/inroșire a ochilor, vertij, bronșită, sângerări nazale, secreție nazală abundentă, tuse, senzație de nas înfundat, inflamație a stomacului, gastroenterită, arsuri la stomac, hemoroizi, distensie a abdomenului, senzație de gură uscată, cădere a părului, înroșire a pielii, transpirații nocturne, dureri musculare, durere de spate și creștere a temperaturii corpului.

Reacții adverse raportate mai puțin frecvent (pot afecta 1 din 100 persoane) au inclus: reducere a acuității vizuale, vedere dublă, senzație anormală în ochi, sângerare la nivelul penisului, prezența de sânge în spermă și/sau urină și mănăire a sânilor la bărbați.

fost: dureri de cap, vărsături, infecții ale gâtului, febră, diaree, gripă și sângerări nazale.

Reacții adverse raportate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane) au fost: greață, erecții prelungite, pneumonie și secreție nazală abundentă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1 București 011478- RO Tel: + 4 0757 117 250 Fax: +4 0213 163 497 e-mail: adr@anm.ro. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Granpidam

Nu lăsați acest medicament la vedere și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Granpidam

- Substanța activă este sildenafil. Fiecare comprimat conține sildenafil 20 mg (sub formă de citrat).
- Celelalte componente sunt: Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, hidrogenofosfat de calciu, croscameloză sodică (vezi pct. 2 „Granpidam conține sodiu”), hipromeloză 2010 (E464), stearat de magneziu. Filmul comprimatului: hipromeloză 2010 (E464), dioxid de titan (E171), lactoză monohidrat, triacetină.

Fabricantul:
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 60, 95-200
Pabianice,
Polonia

Acest prospect a fost revizuit în 08/2021.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente:
<http://www.ema.europa.eu/>

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І.

De asemenea, au fost raportate cu o frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile) erupții trecătoare pe piele, scădere sau pierdere bruscă a auzului și tensiune arterială mică.

Copii și adolescenți

Următoarele reacții adverse grave au fost raportate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane): pneumonie, insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă dreaptă, șoc de natură cardiacă, tensiune arterială mare în plămâni, durere în piept, leșin, infecție respiratorie, bronșită, infecție virală în stomac și intestine, infecții ale căilor urinare și canii dentare.

Următoarele evenimente adverse grave au fost considerate ca fiind legate de tratament și au fost raportate mai puțin frecvent (pot afecta până la 1 din 100 persoane): reacții alergice (cum sunt erupții trecătoare pe piele, umflare a feței, a buzelor și a limbii, respirație șuierătoare, dificultăți de respirație sau înghițire), convulsii, bătăi neregulate ale inimii, dificultăți de auz, scurtare a respirației, inflamație a tractului digestiv, respirație șuierătoare din cauza blocării căilor respiratorii.

Reacții adverse raportate foarte frecvent (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) au

Cum arată Granpidam și conținutul ambalajului

Comprimat filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de aproximativ 6,6 mm, gravate cu „20” pe o față și netede pe cealaltă față.

Granpidam 20 mg comprimate filmate sunt disponibile în cutii cu blistere din PVC/aluminiu cu 90 de comprimate și 300 de comprimate.

Granpidam 20 mg comprimate filmate sunt, de asemenea, furnizate în unități perforate cutii doză de blister din PVC / Al conținând 15x1, 90x1 și 300x1 comprimate.

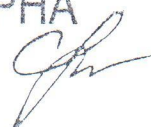
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul:

Deținătorul autorizației de punere pe piață:
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spania

КОПІЯ ВІРНА

Санченко І.І.



związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak wszystkie leki, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy przerwać stosowanie leku Granpidam i niezwłocznie zgłosić się do lekarza (patrz również punkt 2):

- w przypadku wystąpienia niespodziewanego osłabienia lub utraty wzroku (częstość nieznana),
- w przypadku erekcji utrzymującej się nieprzerwanie dłużej niż 4 godziny. U mężczyzn stosujących syldenafil obserwowano długotrwałe i czasami bolesne wzwody prącia (częstość nieznana).

Dorośli

Bardzo często (częściej niż u 1 pacjenta na 10) zgłaszano następujące działania niepożądane: ból głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, niestrawność, biegunkę i ból rąk lub nóg.

Często zgłaszane (obserwowane u 1 pacjenta na 10) działania niepożądane obejmują: zakażenia podskórne, objawy grypopodobne, zapalenie zatok, zmniejszoną ilość czerwonych krwinek (niedokrwistość), zatrzymanie płynów, trudności w zasypianiu, lęk, migrenę, drżenie, uczucie mrowienia, uczucie rozpalenia, osłabione czucie skóry, krwawienie w tylnej części oka, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, nadwrażliwość na światło, zaburzenia widzenia kolorów, podrażnienie oka, przekrwienie oczu (zaczerwienione oczy), zawroty głowy, zapalenie oskrzeli, krwawienia z nosa, katar, kaszel, zatłakany nos, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie żołądka i jelit, zgagę, hemoroidy, wzdęcia, suchość w ustach, łysienie, zaczerwienienie skóry, nocne poty, bóle mięśni, ból pleców i wzrost temperatury ciała.

Działania niepożądane zgłaszane niezbyt często (obserwowane u 1 na 100 pacjentów) to: zmniejszona ostrość widzenia, podwójne widzenie, nieprawidłowe odczucia ze strony oka, krwawienie z prącia, krew w nasieniu i (lub) moczu oraz powiększenie piersi u mężczyzn.

Zgłaszano również wysypkę skórą i nagłe pogorszenie lub utratę słuchu oraz zmniejszenie ciśnienia krwi, które występowały z nieznana częstością (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

wzwołów, zapalenie płuc oraz katar.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do

Departamentu Monitorowania Niepożądanych

Działan Produktów

Lecniczych Urzędu Rejestracji Produktów

Lecznictwa, Wyrobów

Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa:

<https://smc.wzdlwiz.gov.pl>

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Data ostatniej aktualizacji ulotki 08/2021.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

5. Jak przechowywać lek Granpidam

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po terminie ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Granpidam

- Substancją czynną leku jest syldenafil. Każda tabletką zawiera 20 mg syldenafilu (w postaci cytrynianu).
- Pozostałe składniki to: Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, wodorofosforan wapnia, sól sodowa kroscarmelozy, (patrz punkt 2 „Granpidam zawiera sól”), hypromeloza 2910 (E464), magnezu stearynian. Otoczka: hypromeloza 2910 (E464), tytanu dwutlenek (E 171), laktoza jednowodna, triacetyna.

Jak wygląda lek Granpidam i co zawiera opakowanie

КОПІЯ ВІРНА

Санченко І.І.

Dzieci i młodzież

Następujące ciężkie działania niepożądane były zgłaszane często (obserwowane u 1 na 10 pacjentów): zapalenie płuc, niewydolność serca, niewydolność prawej komory serca, wstrząs kardiogeny, zwiększenie ciśnienia tętniczego w płucach, ból w klatce piersiowej, omdlenia, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, infekcja wirusowa żołądka i jelit, zakażenie dróg moczowych oraz próchnica zębów.

Do ciężkich działań niepożądanych, które uznano za związane z leczeniem, i które były zgłaszane niezbyt często (obserwowane u 1

na 100 pacjentów) zaliczono: reakcje alergiczne (takie jak wysypka skóry, obrzęk twarzy, ust oraz języka, sapanie, trudności w oddychaniu lub przełykaniu), drgawki, nieregulamy rytm serca, zaburzenia słuchu, skrócony oddech, zapalenie przewodu pokarmowego, świszczący oddech wskutek zakłóconego przepływu powietrza.

Do bardzo częstych działań niepożądanych (obserwowanych częściej niż u 1 na 10 pacjentów) zaliczono: ból głowy, wymioty, infekcje gardła, gorączkę, biegunkę, grypę i krwawienie z nosa.

Do częstych działań niepożądanych (obserwowanych u 1 na 10 pacjentów) zaliczono: nudności, wzrost częstości

Białe lub prawie białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane o średnicy około 6,6 mm z wytłoczonym oznaczeniem „20” na jednej stronie oraz gładkie na drugiej stronie.

Lek Granpidam 20 mg tabletki powlekane dostępny jest w blisterach PCV/aluminium w opakowaniach zawierających 90 tabletek i 300 tabletek.

Lek Granpidam 20 mg tabletki powlekane dostępny jest również w perforowanych blisterach jednodawkowych PVC/ aluminium w opakowaniach zawierających po 15x1, 90x1 i 300x1 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**Podmiot odpowiedzialny:**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 8ª planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

Wytwórca:

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Lutomska 50.95-200 Pabianice,
Polska

10 1805 3 6012118

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І.