

Переклад листка-вкладиша: 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 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 у легенях завдяки розширенню кровоносних судин легенів. Препарат Гранпідам застосовують для лікування дорослих, дітей та підлітків віком від 1 до 17 років з високим артеріальним тиском у кровоносних судинах легенів (легенева артеріальна гіпертензія).

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 із вмістом нітратів або донорів оксиду азоту, таких як амілнітрат («поперси»). 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 противірусні лікарські засоби, такі як кетоназол, 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 (NAION).

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 у 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 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 із вмістом нітратів або донори оксиду азоту, такі, як амілнітрат («поперси»). Ці лікарські засоби застосовують для купірування стенокардії або «болу 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).

Положене всьому Змісту Д

- Лікарські препарати, що містять сакубітрил/валсартан, застосовуються для лікування серцевої недостатності.

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

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 ніж 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 у дозі, що перевищує рекомендовану вашим лікарем. Якщо ви прийняли препарат у 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 у 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 (анемія), затримка рідини, порушення сну, тривожність, мігрень, тремор, відчуття поколювання, відчуття печіння, зниження чутливості шкіри, крововилив у 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 у роті, втрата волосся, почервоніння шкіри, нічна пітливість, м'язовий біль, біль у 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 1 з 10 пацієнтів): пневмонія, серцева недостатність, недостатність правого шлуночка серця, кардіогенний шок, підвищення артеріального тиску в легенях, біль у 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 1 зі 100 пацієнтів): алергічні реакції (такі як шкірні висипи, набряк обличчя, губ та язика, хрипи, затруднене 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 повідомляли 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 безпосередньо через національну систему повідомлень, перелічену в Додатку V. Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Як слід зберігати препарат Гранпідам

Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

Головний лікар *Григор* *ДП*

блістері упаковці в рядку «Придатний до». Датою завершення є останній день вказаного місяця.

Даний лікарський засіб не потребує спеціальних 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 довкілля.

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), лактоза 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 блістерах з ПВХ/алюмінівоя фольги, що містять 90 таблеток і 300 таблеток.

Гранпідам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг, також можуть бути упаковані в блістери з ПВХ/алюмінівоя фольги з перфорацією 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 Б.В.,
Вінтонтлаан 200,
3526 KV Утрехт,
Нідерланди

або

Лабораторі Фундасіо ДАУ
С/С, 12-14 Пол. Інд. Зона Франка, Барселона, 08040 Барселона, Іспанія,
Іспанія

або

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

Дата останньої актуалізації листка-вкладиша:

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

Положенський Григорій

Переклад листка-вкладиша: 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 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 у легенях завдяки розширенню кровоносних судин легенів. Препарат Гранпідам застосовують для лікування дорослих, дітей та підлітків віком від 1 до 17 років з високим артеріальним тиском у кровоносних судинах легенів (легенева артеріальна гіпертензія).

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 із вмістом нітратів або донорів оксиду азоту, таких як амілнітрат («поперси»). 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 (NAION).

Застереження та запобіжні заходи

Перед застосуванням лікарського засобу Гранпідам проконсультуйтеся зі своїм лікарем та

Положенею Значо З

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 міелома) 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 у 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 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 із 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).

Того жаско Гримо Д

- Лікарські препарати, що містять сакубітріл/валсартан, застосовуються для лікування серцевої недостатності.

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

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 ніж 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 у дозі, що перевищує рекомендовану вашим лікарем. Якщо ви прийняли препарат у 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 у 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 (анемія), затримка рідини, порушення сну, тривожність, мігрень, тремор, відчуття поколювання, відчуття печіння, зниження чутливості шкіри, крововилив у 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 у роті, втрата волосся, почервоніння шкіри, нічна пітливість, м'язовий біль, біль у 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 1 з 10 пацієнтів): пневмонія, серцева недостатність, недостатність правого шлуночка серця, кардіогенний шок, підвищення артеріального тиску в легенях, біль у 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 1 зі 100 пацієнтів): алергічні реакції (такі як шкірні висипи, набряк обличчя, губ та язика, хрипи, затруднене 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 повідомляли 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 безпосередньо через національну систему повідомлень, перелічену в Додатку V. Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Як слід зберігати препарат Гранпідам

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Не застосовуйте цей лікарський засіб після завершення терміну придатності, вказаного на пачці та блістері упаковці в рядку «Придатний до». Датою завершення є останній день вказаного місяця.

Головний лікар *Григор* *Г*

Даний лікарський засіб не потребує спеціальних 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 довкілля.

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), лактоза 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 блістерах з ПВХ/алюмінієвої фольги, що містять 90 таблеток і 300 таблеток.

Гранпідам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг, також можуть бути упаковані в блістери з ПВХ/алюмінієвої фольги з перфорацією 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 Б.В.,
Вінтонтлаан 200,
3526 KV Утрехт,
Нідерланди

або

Лабораторі Фундасіо ДАУ

С/ С, 12-14 Пол. Інд. Зона Франка, Барселона, 08040 Барселона, Іспанія,
Іспанія

або

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

Дата останньої актуалізації листка-вкладиша:

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

Головний лікар

Переклад листка-вкладиша: 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 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 у легенях завдяки розширенню кровоносних судин легенів. Препарат Гранпідам застосовують для лікування дорослих, дітей та підлітків віком від 1 до 17 років з високим артеріальним тиском у кровоносних судинах легенів (легенева артеріальна гіпертензія).

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 із вмістом нітратів або донорів оксиду азоту, таких як амілнітрат («поперси»). 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 (NAION).

Застереження та запобіжні заходи

Перед застосуванням лікарського засобу Гранпідам проконсультуйтеся зі своїм лікарем та

Положене всьому Змісту

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 міелома) 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 у 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 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 із 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).

Погодьтеся з лікарем

- Лікарські препарати, що містять сакубітрил/валсартан, застосовуються для лікування серцевої недостатності.

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

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 ніж 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 у дозі, що перевищує рекомендовану вашим лікарем.

Якщо ви прийняли препарат у 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 у 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 (анемія), затримка рідини, порушення сну, тривожність, мігрень, тремор, відчуття поколювання, відчуття печіння, зниження чутливості шкіри, крововилив у 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 у роті, втрата волосся, почервоніння шкіри, нічна пітливість, м'язовий біль, біль у 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 1 з 10 пацієнтів): пневмонія, серцева недостатність, недостатність правого шлуночка серця, кардіогенний шок, підвищення артеріального тиску в легенях, біль у 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 1 зі 100 пацієнтів): алергічні реакції (такі як шкірні висипи, набряк обличчя, губ та язика, хрипи, затруднене 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 повідомляли 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 безпосередньо через національну систему повідомлень, перелічену в Додатку V. Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Як слід зберігати препарат Гранпідам

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Не застосовуйте цей лікарський засіб після завершення терміну придатності, вказаного на пачці та блістері упаковці в рядку «Придатний до». Датою завершення є останній день вказаного місяця.

Томасе-сано Фарма СР

Даний лікарський засіб не потребує спеціальних 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 довкілля.

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), лактоза 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 блістерах з ПВХ/алюмінієвої фольги, що містять 90 таблеток і 300 таблеток.

Гранпідам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг, також можуть бути упаковані в блістери з ПВХ/алюмінієвої фольги з перфорацією для одноразових доз, по 15х1, 90х1 та 300х1 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 Б.В.,
Вінтонглаан 200,
3526 KV Утрехт,
Нідерланди

або

Лабораторі Фундасіо ДАУ
С/С, 12-14 Пол. Інд. Зона Франка, Барселона, 08040 Барселона, Іспанія,
Іспанія

або

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

Дата останньої актуалізації листка-вкладиша:

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

Положенсько Греша Д

Польща
Штрихкод
Гранпідам 20 мг
Аккорд
10 1805 4 6018667

Аккорд

**Переклад макету листка-вкладиша: 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 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 у легенях завдяки розширенню кровоносних судин легенів. Препарат Гранпідам застосовують для лікування дорослих, дітей та підлітків віком від 1 до 17 років з високим артеріальним тиском у кровоносних судинах легенів (легенева артеріальна гіпертензія).

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 із вмістом нітратів або донорів оксиду азоту, таких як амілнітрат («поперси»). 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

Положенсько Ірина І

до нерва ока, тобто захворювання, що має назву передня ішемічна нейропатія зорового нерва (NAION).

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 (*пигментний ретиніт*);
- у вас наявна аномалія еритроцитів (серповидноклітинна анемія), рак клітин крові (лейкемія), рак кісткового мозку (множинна міелома) 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 у 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 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 із 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

Положення щодо Гранпідама

(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).
- Лікарські препарати, що містять сакубітріл/валсартан, застосовуються для лікування серцевої недостатності.

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

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 ніж 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 у дозі, що перевищує рекомендовану вашим лікарем. Якщо ви прийняли препарат у 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

Положене сако Греша Д

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 у 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 (анемія), затримка рідини, порушення сну, тривожність, мігрень, тремор, відчуття поколювання, відчуття печіння, зниження чутливості шкіри, крововилив у 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 у роті, втрата волосся, почервоніння шкіри, нічна пітливість, м'язовий біль, біль у 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 1 з 10 пацієнтів): пневмонія, серцева недостатність, недостатність правого шлуночка серця, кардіогенний шок, підвищення артеріального тиску в легенях, біль у 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 1 зі 100 пацієнтів): алергічні реакції (такі як шкірні висипи, набряк обличчя, губ та язика, хрипи, затруднене 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 повідомляли 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 безпосередньо у Департамент моніторингу небажаних явищ лікарських засобів Відділу реєстрації лікарських засобів, медичних виробів і біоцидних препаратів

Ал. Єрусалим 181С

Положене за підписом *Григорій Д*

Польша-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 побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Як слід зберігати препарат Гранпідам

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Не застосовуйте цей лікарський засіб після завершення терміну придатності, вказаного на пачці та блістері упаковки в рядку «Придатний до». Датою завершення є останній день вказаного місяця.

Даний лікарський засіб не потребує спеціальних 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 довкілля.

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), лактоза 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 блістерах з ПВХ/алюмінієвої фольги, що містять 90 таблеток і 300 таблеток.

Гранпідам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг, також можуть бути упаковані в блістери з ПВХ/алюмінієвої фольги з перфорацією 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. Лутомерска 50, 95-200, Паб'яніце, Польща.

Дата останньої актуалізації листка-вкладиша: 07/2022.

Детальна інформація про цей препарат доступна на інтернет-сторінці Європейського агентства з

лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

10 1805 4 6018667

INP 104

На макет нанесені технічні позначки та вказівки виробника, що стосуються логотипу, штрихкоду

Примітка. Для графічного оформлення необхідні символ ножиць та пунктирна лінія.
Перфорація у графічному оформленні не потрібна.

(6018667) Дата: 06.08.22, 26.08.22

Положенська ⁶ Анна Д

Румунія

Аккорд

**Переклад макету листка-вкладиша: 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 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 у легенях завдяки розширенню кровоносних судин легенів. Препарат Гранпідам застосовують для лікування дорослих, дітей та підлітків віком від 1 до 17 років з високим артеріальним тиском у кровоносних судинах легенів (легенева артеріальна гіпертензія).

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 із вмістом нітратів або донорів оксиду азоту, таких як амілнітрат («поперси»). 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 (NAION).

Застереження та запобіжні заходи

Головний лікар Анна Д

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 легень;
- 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 (*пигментний 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 отримані 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 у 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 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 із 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

Гієржеско Греша Д

симптоматикою (запаморочення, переднепритомний стан).

- Лікарські препарати, що містять сакубітріл/валсартан, застосовуються для лікування серцевої недостатності.

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

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 ніж 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 у дозі, що перевищує рекомендовану вашим лікарем. Якщо ви прийняли препарат у 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 у 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 (анемія), затримка рідини, порушення сну, тривожність, мігрень, тремор, відчуття поколювання, відчуття печіння, зниження чутливості шкіри, крововилив у задню частину ока, помутніння зору, нечіткість зору та чутливість до світла, зміна кольорового зору, подразнення ока, запалення/почервоніння очей (наліті кров'ю очі), запаморочення, бронхіт, носові кровотечі, нежить, кашель, закладеність носу, гастрит, гастроентерит, печія, геморої, здуття живота, сухість у роті, втрата волосся, почервоніння шкіри, нічна пітливість, м'язовий біль, біль у 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 1 з 10 пацієнтів): пневмонія, серцева недостатність, недостатність правого шлуночка серця, кардіогенний шок, підвищення артеріального тиску в легенях, біль у 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 1 зі 100 пацієнтів): алергічні реакції (такі як шкірні висипи, набряк обличчя, губ та язика, хрипи, затруднене 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 повідомляли 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 безпосередньо до Національного Агентства з лікарських засобів та виробів медичного призначення Румунії <http://www.anm.ro/>.

вул. Авіатор Санетеску № 48, сектор 1

Бухарест 011478- RO

електронна адреса: adr@anm.ro

Інтернет-сторінка: www.anm.ro

Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

4

Григореску *Григореску* *Григореску*

5. Як слід зберігати препарат Гранпідам

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Не застосовуйте цей лікарський засіб після завершення терміну придатності, вказаного на пачці та blisterі упаковки в рядку «Придатний до». Датою завершення є останній день вказаного місяця.

Даний лікарський засіб не потребує спеціальних 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 довкілля.

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), лактоза 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 блистерах з ПВХ/алюмінієвої фольги, що містять 90 таблеток і 300 таблеток.

Гранпідам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг, також можуть бути упаковані в блистери з ПВХ/алюмінієвої фольги з перфорацією 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. Лутомерска 50, 95-200, Паб'яніце, Польща.

Дата останньої актуалізації листка-вкладиша: 07/2022.

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

10 1805 4 6018667

Погоджене 5 *Григор* *Д*

Словенія

Аккорд

Переклад макету листка-вкладиша: 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 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 у легенях завдяки розширенню кровоносних судин легенів. Препарат Гранпідам застосовують для лікування дорослих, дітей та підлітків віком від 1 до 17 років з високим артеріальним тиском у кровоносних судинах легенів (легенева артеріальна гіпертензія).

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 із вмістом нітратів або донорів оксиду азоту, таких як амілінітрат («поперси»). 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 (NAION).

Застереження та запобіжні заходи

Поговоріть з лікарем ¹ *Гранпідам* *Д*

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 у 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 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 із вмістом нітратів або донори оксиду азоту, такі, як амілнітрат («поперси»). Ці лікарські засоби застосовують для купірування стенокардії або «болі 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

Головний лікар

симптоматикою (запаморочення, переднепритомний стан).

- Лікарські препарати, що містять сакубітрин/валсартан, застосовуються для лікування серцевої недостатності.

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

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 ніж 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 у дозі, що перевищує рекомендовану вашим лікарем.

Якщо ви прийняли препарат у 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 у 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 (анемія), затримка рідини, порушення сну, тривожність, мігрень, тремор, відчуття поколювання, відчуття печіння, зниження чутливості шкіри, крововилив у задню частину ока, помутніння зору, нечіткість зору та чутливість до світла, зміна кольорового зору, подразнення ока, запалення/почервоніння очей (наліті кров'ю очі), запаморочення, бронхіт, носові кровотечі, нежить, кашель, закладеність носу, гастрит, гастроентерит, печія, геморої, здуття живота, сухість у роті, втрата волосся, почервоніння шкіри, нічна пітливість, м'язовий біль, біль у 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 1 з 10 пацієнтів): пневмонія, серцева недостатність, недостатність правого шлуночка серця, кардіогенний шок, підвищення артеріального тиску в легенях, біль у 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 1 зі 100 пацієнтів): алергічні реакції (такі як шкірні висипи, набряк обличчя, губ та язика, хрипи, затруднене 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 повідомляли 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 безпосередньо до Державного Агентства Республіки Словенія з лікарських засобів і виробів медичного призначення, Сектор фармаконагляду, Національний центр фармаконагляду

Вулиця Словенська 22

SI-1000 Любляна

Телефон: +386 (0)8 2000 500

Факс: +386 (0)8 2000 510

електронна адреса: h-farmakovigilanca@jazmp.si

Головний лікар *Лікар* *Д*

Інтернет-сторінка: www.jazmp.si

Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Як слід зберігати препарат Гранпідам

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Не застосовуйте цей лікарський засіб після завершення терміну придатності, вказаного на пачці та blisterі упаковки в рядку «Придатний до». Датою завершення є останній день вказаного місяця.

Даний лікарський засіб не потребує спеціальних 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 довкілля.

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), лактоза 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 блистерах з ПВХ/алюмінієвої фольги, що містять 90 таблеток і 300 таблеток.

Гранпідам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг, також можуть бути упаковані в блистери з ПВХ/алюмінієвої фольги з перфорацією 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. Лутомерска 50, 95-200, Паб'яніце, Польща.

Дата останньої актуалізації листка-вкладиша: 07/2022.

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

10 1805 4 6018667

INP104

Полковник ⁵ *Григор* *Д*

ДОДАТОК І

КОРОТКИЙ ОПИС ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОДУКТУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ

Гранпідам таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг.

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

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

Допоміжна(і) речовина(и) відомої дії

Кожна таблетка також містить 0,2 мг лактози (у формі моногідрату).

Повний перелік допоміжних речовин наведено в розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетка, вкрита плівковою оболонкою (таблетка).

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.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1. Показання до застосування

Дорослі

Лікування дорослих пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, віднесеною до функціонального класу II та III за класифікацією ВООЗ, для підвищення переносимості фізичних навантажень. Продemonстрована ефективність препарату у зв'язку з первинною легеневою гіпертензією та легеневою гіпертензією, асоційованою із захворюваннями сполучних тканин.

Діти та підлітки

Лікування дітей віком від 1 року 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, пов'язаною з вродженими вадами серця (див. розділ 5.1).

4.2. Дозування та спосіб застосування

Лікування повинен розпочинати та здійснювати моніторинг лише лікар, який має досвід лікування легеневої артеріальної гіпертензії. У випадку погіршення клінічного стану всупереч лікуванню із застосуванням препарату Гранпідам, слід розглянути доцільність призначення альтернативних методів лікування.

Дозування

Дорослі

Рекомендована доза становить 20 мг тричі на добу. Лікарям слід радити пацієнтам, які забули прийняти препарат Гранпідам, прийняти дозу якомога швидше, а потім продовжити прийом у звичайній дозі. Пацієнтам не слід приймати подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену дозу.

Діти та підлітки (від 1 року до 17 років)

Головне місце *Гранпідам*

Для дітей та підлітків віком від 1 року 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 – 20 мг тричі на добу. Дітям та підліткам з ЛАГ не слід приймати препарат з 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 10 мг тричі на добу. Для пацієнтів з масою тіла ≤ 20 кг та молодших пацієнтів, нездатних ковтати таблетки, існують інші лікарські форми.

Пацієнти, що приймають інші лікарські препарати

Загалом, для будь-якого коригування дози необхідна ретельна оцінка співвідношення користі-ризик. Доцільність зниження дози до 20 мг двічі на добу слід розглядати у випадках одночасного застосування силденафілу в терапії пацієнтів, які вже отримують ізоферменти CYP3A4, такі як еритроміцин або саквінавір. У разі одночасного застосування з більш потужними інгібіторами CYP3A4 кларитроміцином, телітроміцином та нефазодоном рекомендується зниження дози до 20 мг один раз на добу. Щодо застосування силденафілу з найпотужнішими ізоферментами CYP3A4 див. розділ 4.3. Коригування дози силденафілу може знадобитися при одночасному застосуванні з індукторами CYP3A4 (див. розділ 4.5).

Особливі групи населення

Пацієнти похилого віку (≥ 65 років)

Корекція дози для пацієнтів літнього віку не потрібна. Клінічна ефективність, виміряна за результатами тесту 6-хвилинної ходьби, може бути меншою у пацієнтів літнього віку.

Ниркова недостатність

Початкова корекція дози пацієнтам з нирковою недостатністю, включаючи ниркову недостатність високого ступеню тяжкості (кліренс креатиніну <30 мл/хв) не потрібна. Доцільність зниження дози до 20 мг двічі на добу слід розглядати після ретельної оцінки співвідношення користі-ризик лише у випадку, коли препарат погано переноситься пацієнтом.

Печінкова недостатність

Початкове коригування дози не потрібне пацієнтам з печінковою недостатністю (клас А і В за класифікацією Чайлд-П'ю). Доцільність зниження дози до 20 мг двічі на добу слід розглядати після ретельної оцінки співвідношення користі-ризик лише у випадку, коли препарат погано переноситься пацієнтом.

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

Діти (діти до 1 року та новонароджені)

Поза дозволеними показаннями силденафіл не слід застосовувати новонародженим 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 до 1 року не оцінювали. Відповідні дані відсутні.

Завершення терапії

Обмежені дані свідчать про те, що раптове припинення прийому силденафілу не асоціюється з погіршенням перебігу легеневої артеріальної гіпертензії. Однак, щоб уникнути можливого виникнення раптового клінічного погіршення під час відміни, слід розглянути доцільність поступового зниження дози. У період завершення терапії рекомендовано посилений моніторинг.

Спосіб застосування

Юлія Олександрівна

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

4.3. Протипоказання

Реакція підвищеної чутливості до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі 6.1

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

Одночасне застосування інгібіторів ФДЕ5, включаючи силденафіл, зі стимуляторами гванілатциклази, такими як ріоцигуат, протипоказано, оскільки така комбінація може призвести до симптоматичної гіпотензії (див. розділ 4.5).

Комбінація з найпотужнішими інгібіторами СYP3A4 (наприклад, кетоназол, ітраконазол, ритонавір) (див. розділ 4.5).

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

Безпеку застосування силденафілу у терапії не оцінювали в наступних підгрупах пацієнтів, отже застосування протипоказане:

тяжка печінкова недостатність;

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 силденафілу в терапії пацієнтів з тяжкою легеневою артеріальною гіпертензією (функціональний клас IV) не оцінювали. При погіршенні клінічної ситуації слід розглянути терапію, рекомендовану при вищих ступенях тяжкості захворювання, наприклад, епопростенол (див. розділ 4.2). Співвідношення користі-ризиків силденафілу при застосуванні в пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією функціонального класу I за класифікацією ВООЗ не оцінювали.

Дослідження із застосуванням силденафілу проводилися при формах легеневої артеріальної гіпертензії, ЛАГ, пов'язаних із захворюваннями сполучних тканин або вродженим пороком серця (див. розділ 5.1). Застосування силденафілу при інших формах ЛАГ не рекомендоване.

У довготривалому педіатричному розширеному дослідженні спостерігалось збільшення смертності у пацієнтів, які отримували дози, вищі за рекомендовані. Тому дози, вищі за рекомендовані, не слід застосовувати у дітей та підлітків з ЛАГ (див. також розділи 4.2 та 5.1).

Пігментний ретиніт

Безпека силденафілу не вивчалася у пацієнтів з відомими спадковими дегенеративними захворюваннями сітківки, такими як *пігментний ретиніт* (у незначній частині таких пацієнтів наявні генетичні порушення фосфодіестераз сітківки), і тому його застосування не рекомендоване.

Вазодилаторний вплив

Призначаючи силденафіл, лікарі повинні ретельно зважити, чи не завдасть вазодилаторний ефект від слабкого до помірного небажаного впливу на пацієнтів з певними супутніми захворюваннями, наприклад, пацієнтів з гіпотензією, пацієнтів з виснаженням рідини, тяжкою обструкцією відтоку з лівого шлуночка або вегетативною дисфункцією (див. розділ 4.4).

Фактори ризику з боку серцево-судинної системи

При застосуванні силденафілу протягом післяреєстраційного періоду у чоловіків для лікування

Належно вимог *Згідно* *Д*

порушення еректильної функції спостерігали серйозні явища з боку серцево-судинної системи, включно з інфарктом міокарда, нестабільною стенокардією, раптовою серцевою смертю, шлуночковою аритмією, внутрішньочерепним крововиливом, транзиторною ішемічною атакою, гіпертензією та гіпотензією, які мали часовий зв'язок із прийомом силденафілу. У більшості, хоча й не у всіх, із цих пацієнтів були наявні фактори ризику явищ із боку серцево-судинної системи. Багато з цих явищ виникали під час або невдовзі після статевого акту, і лише декілька з них — невдовзі після прийому силденафілу та без статевої активності. Неможливо встановити, чи існує безпосередній зв'язок цих явищ із силденафілом або іншими чинниками.

Пріапізм

Силденафіл слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з анатомічними деформаціями пеніса (наприклад, кутовим викривленням, кавернозним фіброзом чи хворобою Пейроні), а також у пацієнтів із захворюваннями, які збільшують ризик пріапізму (наприклад, серповидноклітинною анемією, множинною мієломою чи лейкоемією).

Є повідомлення про тривалу ерекцію та пріапізм при застосуванні силденафілу у післяреєстраційний період. У разі, якщо ерекція триває понад чотири години, пацієнту слід негайно звернутися за медичною допомогою. При відсутності своєчасного лікування пріапізм може спричинити ушкодження тканин пеніса та стійку втрату потенції (див. розділ 4.8).

Вазо-оклюзивний криз у пацієнтів із серповидноклітинною анемією

Силденафіл не слід застосовувати для лікування пацієнтів із легеневою гіпертензією, викликану серповидноклітинною анемією. У клінічному дослідженні явища вазо-оклюзивного кризу, які потребували госпіталізації, у пацієнтів, що отримували силденафіл, спостерігали частіше, ніж у тих, хто отримував плацебо. Це стало причиною передчасного припинення дослідження.

Явища з боку органу зору

Є спонтанні повідомлення про випадки порушення зору при прийомі силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5. Є також повідомлення про випадки неартеріальної передньої ішемічної нейропатії зорового нерва, рідкісного порушення. Такі випадки спостерігали також в обсерваційному дослідженні, пов'язаному з прийомом силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5 (див. розділ 4.8). У разі будь-якого раптового порушення зору терапію слід негайно припинити та розглянути альтернативні варіанти лікування (див. розділ 4.3).

Альфа-блокатори

Необхідна обережність при застосуванні силденафілу у пацієнтів, які отримують альфа-блокатори, оскільки така комбінація може викликати симптоматичну гіпотензію у чутливих пацієнтів (див. розділ 4.5). Для мінімізації ризику розвитку ортостатичної гіпотензії у пацієнтів слід стабілізувати показники артеріального тиску за допомогою альфа-блокаторів перед призначенням силденафілу. Лікарі повинні інформувати пацієнтів, як діяти у разі появи симптомів ортостатичної гіпотензії.

Порушення зсідання крові

Дані досліджень тромбоцитів людини свідчать, що силденафіл посилює антиагрегаційний ефект натрію нітропрусиду *in vitro*. Інформація про безпеку застосування силденафілу у пацієнтів зі схильністю до кровотеч або з гострою виразкою шлунка відсутня. Отже, силденафіл слід призначати таким пацієнтам лише після ретельної оцінки співвідношення користі та ризику.

Антагоністи вітаміну К

Для пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією можливе збільшення ризику кровотечі при

Томасе ван дер Граф

призначенні силденафілу пацієнтам, які приймають антагоністи вітаміну К, особливо у пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією, спричиненою захворюваннями сполучної тканини.

Вено-оклюзивне захворювання

Дані щодо застосування силденафілу у пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією, асоційованою з вено-оклюзивним захворюванням, відсутні. Проте є повідомлення про випадки загрозливого набряку легень при застосуванні вазодилаторів (переважно простагліну) у терапії цих пацієнтів. Тому, якщо у пацієнтів із легеневою гіпертензією, які приймають силденафіл, з'являються ознаки набряку легень, слід перевірити, чи не пов'язане захворювання з вено-оклюзивним захворюванням.

Застосування силденафілу одночасно з босентаном

Ефективність застосування силденафілу у пацієнтів, які вже приймають босентан, не була переконливо доведена (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).

Відомості про допоміжні речовини

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

Цей лікарський препарат містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто фактично не містить натрію.

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 Р450 (СYP) 3А4 (головний шлях) та 2С9 (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).

Леонардо Сіко Сіме Д

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, завдають 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 62,5-124 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 звіробою та рифампіцин.

Одночасне застосування інгібітора протеази ВІІ, 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).

Погоджено *Григор* *Д*

Одночасне застосування інгібітору протеази ВІЛ, саквінавіру, інгібітору ізоферментів СYP3A4, 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 СYP3A4, після досягнення динамічної рівноваги (по 500 мг, двічі на день, протягом 5 днів), збільшення показника системної експозиції (AUC) силденафілу становило 182 %.

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 СYP3A4, 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 СYP3A4, такі, як кетоконазол та ітраконазол, як очікують, матимуть такий же ефект, як ритонавір (див. розділ 1.3). Вплив інгібіторів ізоферментів СYP3A4, таких, як кларитроміцин, телітроміцин та нефазодон, як очікують, спричинятимуть ефект, проміжний між ефектом ритонавіру та таких інгібіторів ізоферментів СYP3A4, як саквінавір або еритроміцин, тобто, семиразове збільшення значень показників експозиції. Отже, рекомендовано скоригувати дозу при застосуванні з інгібіторами ізоферментів СYP3A4 (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 СYP3A4 може призвести до додаткового збільшення показників експозиції силденафілу в порівнянні з такими при ізольованому прийомі субстратів ізоферментів СYP3A4.

Грейпфрутовий сік є слабким інгібітором метаболізму ізоферментів СYP3A4 у 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

Договорено *Григор* *Д*

ЗА4 ($IC_{50} > 150$ мкмоль).

Відсутні дані щодо взаємодії дипіридамолу з неспецифічними інгібіторами фосфодіестерази, таких як теофілін або дипіридамол.

Дослідження in vivo

Не було продемонстровано взаємодію силденафілу (дозою 50 мг) при одночасному прийомі з толбутамідом (дозою 250 мг) чи варфарином (дозою 40 мг), метаболічне перетворення яких відбувається за участю ізоферментів CYP2C9.

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

Взаємодію між силденафілом (при одноразовому прийомі дозою 100 мг) та аценокумаролом не було виявлено.

Силденафіл (при прийомі дозою 50 мг) не спричиняє зростання тривалості кровотечі, викликаной 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.

У 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 у дослідженні, проведеному з включенням дорослих пацієнтів з ЛАГ, які отримували терапію босентаном (62,5 мг-125 мг двічі на добу) показав збільшення (на 20 % (95 % ДІ: 9,8-30,8)) AUC босентану при одночасному застосуванні з силденафілом у стаціонарному стані (20 мг тричі на добу), яке було меншим, ніж у здорових добровольців при одночасному застосуванні з силденафілом у дозі 80 мг тричі на добу (див. розділи 4.4 та 5.1).

У 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.

У 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 стоячи 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 інгібітора протеази ВІЛ, саквінавіру, після досягнення динамічної рівноваги, який є субстратом/інгібітором ізоферментів CYP3A4.

Положено всько *Григор* *Д*

Відповідно до відомого впливу на шляхи оксидів азоту/цГМФ (циклічного гуанозинмонофосфату) (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 протипоказаний (див. розділ 4.3).

Ріоцигуат: у доклінічних дослідженнях був продемонстрований додатковий вплив на зниження системного артеріального тиску при комбінованому прийомі інгібіторів ФДЕ5 та ріоцигуату. У 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, протипоказаний (див. розділ 4.3).

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

Застосування однієї дози силденафілу до сакубітрилу/валсартану у стаціонарному стані у пацієнтів з артеріальною гіпертензією асоціювалося зі значно більшим зниженням артеріального тиску порівняно з прийомом тільки сакубітрилу/валсартану. Тому слід з обережністю призначати силденафіл пацієнтам, які лікуються сакубітрилом/валсартаном.

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

У зв'язку з відсутністю даних про вплив силденафілу на вагітних жінок гранпідам не рекомендований

жінкам дітородного віку, якщо вони також не використовують відповідні засоби контрацепції.

Вагітність

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

З урахуванням відсутності відповідних даних препарат гранпідам не слід застосовувати в терапії жінок у період вагітності.

Годування груддю

Немає адекватних і добре контрольованих досліджень за участю жінок, які годують груддю. Дані, отримані для однієї жінки в період лактації, свідчать про те, що силденафіл та його активний метаболіт, N-десметил силденафіл, потрапляє у 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 викликати 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 було виявлено особливих небезпек для людини, цей висновок ґрунтується на стандартних дослідженнях впливу на фертильність (див. розділ 5.3).

Головний лікар *Григорій*

4.7. Вплив на здатність керувати автотранспортними засобами та користуватися механізмами

Силденафіл має помірний вплив на здатність керувати автотранспортними засобами та користуватися механізмами.

Оскільки в клінічних дослідженнях силденафілу були отримані повідомлення про випадки запаморочення та зміну зору, пацієнтам 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

У 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 (що 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.

У 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 (з фіксованим режимом збільшення дози, від 20 мг, надалі – 40 мг і 80 мг, тричі на день, з 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 % у групі плацебо/епопростенолу. Новими небажаними реакціями, частішими в групі силденафілу/епопростенолу, були гіперемія ока, нечіткість зору, закладеність носу, потовиділення вночі, біль у спині та сухість у роті. Частота відомих небажаних явищ, головного болю, приливів, болю кінцівок та набряків у групі силденафілу/епопростенолу була вищою, ніж у пацієнтів групи плацебо/епопростенолу. З пацієнтів, які завершили участь у 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.

У 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.

У дослідженні з оцінки впливу різних рівнів доз силденафілу дані з безпеки силденафілу 20 мг тричі на день (рекомендована доза) та силденафілу 80 мг тричі на день (у 4 рази вище рекомендованої дози) відповідали встановленому профілю безпеки силденафілу в попередніх дослідженнях у дорослих пацієнтів з ЛАГ.

Перелік небажаних реакцій у формі таблиці

Головний біль *Приливи* *Д*

Небажані реакції, відмічені у $> 1\%$ пацієнтів, які отримували силденафіл, та були частішими (різниця $> 1\%$) в групі силденафілу в головному дослідженні або в сукупній базі даних обох плацебо-контрольованих досліджень, проведених з пацієнтами з легеневою артеріальною гіпертензією, при отриманні препарату дозами 20, 40 або 80 мг тричі на день, наведені в таблиці нижче з розподілом на класи та за частотою (дуже часті $[\geq 1/10]$, часті [від $\geq 1/100$ до $< 1/10$], нечасті [від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$] та частота невідома [не може бути оцінена за наявними даними]). У кожній групі за частотою небажані реакції наведені в порядку зниження серйозності.

Явища, відмічені протягом післяреєстраційного періоду, вказані курсивом.

Таблиця: Побічні реакції з плацебо-контрольованих досліджень силденафілу у пацієнтів з ЛАГ та післяреєстраційний досвід у дорослих

Полозовська Глена Д

UA/20780/01/01
lip 20.02.2025⁸¹

B. ULOTKA DLA PACJENTA

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 jakiegokolwiek 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, sildenafil, 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 sildenafil 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 riocyguat. 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 riocyguat 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, itrakonazol lub rytonawir (stosowany w leczeniu HIV).
- Jeśli u pacjenta stwierdzono kiedykolwiek utratę wzroku z powodu zaburzonego przepływu krwi do nerwu w oku nazywanego nietętniczą przednią niedokrwinną 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 krwi (białaczce), chorobie nowotworowej szpiku kostnego (szpiczak mnogi) lub jakiegokolwiek chorobie prącia 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 sylденаfile, w leczeniu zaburzeń wzroku, zgłaszano następujące działania niepożądane, o częstości nieznanej, 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 syldenafil 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.

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 azotyn amylu (tzw. *poppers*). Leki te są stosowane w leczeniu dławicy piersiowej lub „ból w klatce piersiowej” (patrz punkt 2 „Informacje ważne przed zastosowaniem leku Granpidam”).
- Riocyguat.
- 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 nadciśnienia tętniczego krwi lub rozrostu gruczołu krokowego, ponieważ równoczesne stosowanie tych leków może wywołać objawy powodujące zmniejszenie ciśnienia krwi (np. zawroty głowy, uczucie pustki w głowie).
- Lekach zawierających sakubitryl z walsartanem, stosowanych w leczeniu niewydolności serca.

Stosowanie leku Granpidam z jedzeniem i piciem

W trakcie stosowania leku Granpidam nie należy spożywać soku grejpfrutowego.

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 sól

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 6-8 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 > 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 połknąć 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

Nagłe 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 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 któregośkolwiek 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 skórne, 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, suchota 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).

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, nieregularny 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 wzwodów, 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 „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

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 tabletki 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

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 blistrach PCV/aluminium w opakowaniach zawierających 90 tabletek i 300 tabletek.

Lek Granpidam 20 mg tabletki powlekane dostępny jest również w perforowanych blistrach 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 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

Wytwórca:

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona
Hiszpania

lub

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

lub

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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

A. PROSPECTUL

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І. 

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 sildenafilul ce 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).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați

Granpidam

Nu luați Granpidam:

- dacă sunteți alergic la sildenafilul sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- dacă luați medicamente care conțin nitrați sau donori de oxid nitric, cum este nitritul de amid. 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 sildenafilul, 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 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 sildenafilul, 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 dureroase. 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 orice 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)

КОПІЯ ВІРНА

- 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
- Medicamente 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: amețală, stare de confuzie).
- Medicamente care conțin sacubitril/valsartan, utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace.

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”.

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 6-8 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 imediat ce 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

Înteruperea 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/înroșire 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 mărire a sânilor la bărbați.

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 carii 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 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, astfel cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Granpidam

Nu lăsați acest medicament la vederea 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 2910 (E464) stearat de magneziu.

Filmul comprimatului: hipromeloză 2910 (E464), dioxid de titan (E171), lactoză

monohidrat, triacetină.

Cum arată Granpidam și conținutul ambalajului

Comprimate 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 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

Fabricantul:

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Olanda

sau

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona,
Spania

sau

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

Acest prospect a fost revizuit în

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

A. NAVODILO ZA UPORABO

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.

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 bolečine 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 itrakonazol ali zdravila, ki vsebujejo ritonavir (za HIV).
- če ste kadarkoli izgubili vid zaradi motene prekrvavitve očesnega živca; to motnjo imenujemo neareritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Granpidam 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 prekati 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, bruha 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 sildenafila poročali o podaljšanih erekcijah, ki so bile včasih boleče. Če imate erekcijo, 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 odmere.

Otroci

Otroci, mlajši od 1 leta, ne smejo jemati zdravila 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 nitrite, 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 odmere.
- 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).
- zdravila, ki vsebujejo sakubitril/valsartan in se uporabljajo za zdravljenje srčnega popuščanja.

Zdravilo Granpidam skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem z zdravilom Granpidam ne smete piti grenivkega 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 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 odzivate 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.

Priporočeni odmerek za odrasle je 20 mg trikrat na dan (v presledkih od 6 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

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, zamajen vid in občutljivost na svetlobo, vpliv na barvni vid, draženje oči, pordelost oči, 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 zvišanje 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 bitje 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.

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 nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S 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 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 gospodinjske 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

- Zdravilna učinkovina je sildenafil. Ena tableta vsebuje 20 mg sildenafil v obliki sildenafilijevega citrata.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, alcijev hidrogenfosfat, premreženi natrijev karmelozat (glejte poglavje 2, »Zdravilo Grandipam 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 6,6 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 pretisnih omotih iz PVC/Alu, ki vsebujejo 90 tablet in 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 pakiranj.

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 6^a planta,
 08039 Barcelona,
 Španija

Izdelovalec:

Accord Healthcare B.V.,
 Winthontlaan 200,
 3526 KV Utrecht,
 Nizozemska

ali

Laboratori Fundació DAU
 C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
 08040 Barcelona,
 Španija

ali

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Granpidam 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg sildenafilu (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

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 sylденаfile w 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 syldenafile z inhibitorami CYP3A4 o największej sile działania, patrz punkt 4.3. W przypadku jednoczesnego stosowania syldenafile 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 syldenafile 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 syldenafile 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 przed 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 jakiejkolwiek 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 riociguat, 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 nietętniczej 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

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 ciała 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 nietętnicznej 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

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 dożyłnej (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 osiąganey 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).

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 ryfampicina.

Jednoczesne stosowanie inhibitora proteazy HIV rytonawiru, który jest silnym inhibitorem cytochromu P450, w stanie równowagi stężeń (500 mg dwa razy na dobę), z syldenafilem (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 syldenafilem (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

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

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

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

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 syldenafile 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 syldenafile (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 wzmagał 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 wyniosło 7 mmHg. Wartości te były podobne do obserwowanych przy podawaniu syldenafile 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.

Należały do nich zawroty głowy i uczucie pustki w głowie, nie dochodziło jednak do omdleń. Jednoczesne podawanie syldenafilem 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 syldenafilem z substratami tlenku 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 nasilenie działania hipotensyjnego inhibitorów PDE5 przez riocyguat. W badanej populacji nie wykazano korzystnego działania klinicznego takiego skojarzenia. Jednoczesne stosowanie riocyguatu i inhibitorów PDE5, w tym syldenafilem, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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

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

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 syldenafilem 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 syldenafilem 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

Sildenafil 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 sildenafilem, pacjenci powinni sprawdzić swoją reakcję po przyjęciu produktu Granpidam zanim przystąpią do prowadzenia pojazdów bądź obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W głównym kontrolowanym placebo randomizowanym badaniu dotyczącym stosowania sildenafilu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, 207 pacjentów poddano leczeniu z zastosowaniem sildenafilu 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 sildenafil 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 sildenafil w dawce 80 mg trzy razy na dobę.

W kontrolowanym placebo badaniu sildenafil, był stosowany jako uzupełnienie do epoprostenolu podawanego dożylnie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, sildenafil (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 sildenafiliem/epoprostenolem wobec 10,7% wśród pacjentów otrzymujących placebo/epoprostenol. Nowo zgłoszone działania niepożądane, które występowały częściej w grupie leczonej sildenafiliem/epoprostenolem, obejmowały: przekrwienie oczu, niewyraźne widzenie, przekrwienie błon śluzowych nosa, nocne poty, ból kręgosłupa i suchość w ustach. U pacjentów leczonych sildenafiliem/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 sildenafil 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 sildenafilu w porównaniu do placebo, należały: bóle głowy, nagłe zaczerwienienia skóry twarzy, niestrawność, biegunka, bóle kończyn.

W badaniu oceniającym wpływ różnych stężeń dawek sildenafilu dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania sildenafilu w dawce 20 mg trzy razy na dobę (zalecana dawka) oraz sildenafilu w dawce 80 mg trzy razy na dobę (dawka 4 razy większa od zalecanej) były zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa sildenafilu uzyskanym w poprzednich badaniach z udziałem osób dorosłych z PAH.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które wystąpiły u $> 1\%$ pacjentów leczonych sildenafiliem i były częstsze (różnica $> 1\%$) u pacjentów leczonych sildenafiliem w badaniu głównym, lub połączonych wynikach dla sildenafilu 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.

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane w badaniach syldenafile z udziałem pacjentów z PAH, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oraz u dorosłych po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA (V.14.0)	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Często	Działania niepożądane zapalenie tkanki podskórnej, grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Często	niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często	zatrzymanie płynów
Zaburzenia psychiczne Często	bezsenność, lęk
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często Często	bóle głowy migrena, drżenie, parestezje, uczucie palenia, niedoczulica
Zaburzenia oka Często	krwawienie do siatkówki, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, światłowstręt, chromatopsja, widzenie na niebiesko, podrażnienie oka, przekrwienie oka
Niezbyt często	zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie, nieprawidłowe odczucia ze strony oka
Częstość nieznana	<i>nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION)*, zamknięcie naczyń siatkówki*, ubytki pola widzenia*</i>
Zaburzenia ucha i błędnika Często Częstość nieznana	zawroty głowy <i>nagła utrata słuchu</i>
Zaburzenia naczyniowe Bardzo często Częstość nieznana	nagłe zaczerwienienie twarzy <i>niedociśnienie</i>
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersi Często	krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie śluzówki nosa
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często Często	biegunka, niestrawność zapalenie żołądka, choroba refluksowa, żylaki odbytu, wzdęcie brzucha, suchość w ustach

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często Częstość nieznana	łysienie, rumień, nocne poty <i>wysypka</i>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Bardzo często Często	bóle kończyn bóle mięśniowe, bóle pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Niezbyt często	krwimocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Niezbyt często Częstość nieznana	krwawienie z prącia, hematospermia, ginekomastia <i>priapizm, wydłużenie czasu erekcji</i>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często	<i>gorączka</i>

*Te działania niepożądane zostały zgłaszane u pacjentów przyjmujących syldenafil w celu leczenia zaburzeń wzwodu 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 wzwody 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 $\geq 1\%$ 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%), 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-cuciową, 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. Syldenafil 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

Syldenafil 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. Syldenafil 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 syldenafil 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. Syldenafil działa na PDE5 80-100-krotnie silniej niż na PDE6.

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 sildenafil działa ponad 4000 razy bardziej selektywnie na PDE5 niż na PDE3, izoenzym fosfodiesterazy swoistej względem cAMP, wpływającej na kurczliwość mięśnia sercowego.

Sildenafil powoduje niewielkie i przemijające obniżenie ciśnienia krwi, w większości przypadków 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 sildenafilu 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 sildenafilu 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%. Sildenafil 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. Sildenafil 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, sildenafil 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, sildenafilu 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.

Sildenafil (lub placebo) dodano do terapii podstawowej, która składała się z leków przeciwwzakrzepowych, 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.

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 sildenafil. 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 sildenafilu 20 mg, 40 mg i 80 mg. Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, w których stosowano różne dawki sildenafilu. 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 sildenafilu osiągnęli statystycznie istotne obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (ang. *mean pulmonary arterial pressure* – mPAP) oraz łożyska 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 sildenafilu 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 sildenafilu 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 sildenafilu 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 sildenafilu na śmiertelność pacjentów nie jest znany.

W 12. tygodniu badania, u większości uczestników badania stosujących każdą z dawek sildenafilu (t.j. 28%, 36% oraz 42% pacjentów stosujących sildenafil 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

Kapłana-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%.

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 Kapłana-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 sylденаfil (20 mg trzy razy na dobę) w skojarzeniu z bozentanem (62,5–125 mg dwa razy na dobę). Pierwszorzędnym 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) 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).

Wpływ na śmiertelność dorosłych pacjentów z PAH

Przeprowadzono badanie mające na celu analizę wpływu różnych poziomów dawek syldenafilu na śmiertelność dorosłych pacjentów z PAH po zaobserwowaniu zwiększonego ryzyka zgonu u dzieci przyjmujących trzy razy na dobę duże, w przeliczeniu na kilogram masy ciała, dawki syldenafilu, w porównaniu z tymi leczonymi mniejszymi dawkami, w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym z udziałem dzieci i młodzieży (patrz punkt poniżej: Dzieci i młodzież — Tętniczne nadciśnienie płucne - Dane uzyskane w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym).

Było to randomizowane badanie metodą podwójnie ślepej próby, w grupach równoległych, z udziałem 385 osób dorosłych z PAH. Pacjentów losowo przydzielono, w stosunku 1:1:1, do jednej z trzech grup otrzymujących określoną dawkę [5 mg trzy razy na dobę (dawka 4-krotnie mniejsza od zalecanej), 20 mg trzy razy na dobę (dawka zalecana) oraz 80 mg trzy razy na dobę (dawka 4-krotnie większa od zalecanej)]. Sumując, większość uczestników nie była wcześniej leczona z powodu PAH (83,4%). U większości uczestników etiologia PAH miała podłoże idiopatyczne (71,7%). Najczęstszą klasą czynnościową według klasyfikacji WHO była klasa III (57,7% uczestników). Wszystkie trzy grupy badania były dobrze zrównoważone pod względem wyjściowych danych demograficznych dotyczących leczenia i etiologii PAH w wywiadzie, a także klas czynnościowych według klasyfikacji WHO.

Odsetki zgonów wyniosły: 26,4% (n = 34) dla dawki 5 mg trzy razy na dobę, 19,5% (n = 25) dla dawki 20 mg trzy razy na dobę oraz 14,8% (n = 19) dla dawki 80 mg trzy razy na dobę.

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 syldenafilem = 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 syldenafilem, stosujących odpowiednio: małą (10 mg), średnią (10-40 mg) lub dużą dawkę (20-80 mg) syldenafilem, 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). 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 syldenafilem = 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 syldenafilem 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 syldenafilem 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 syldenafilem 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 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 syldenafilem. Spośród tych 37 zmarłych pacjentów, liczba (%) zgonów w grupach przyjmujących małą, średnią i dużą dawkę syldenafilem 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 syldenafilem 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 podawany dożylnie syldenafil, oraz: odma opłucnowa (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

Syldenafil 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} syldenafilem 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 syldenafilem trzy razy na dobę była średnio o 43% (90% CI: 27%-60%) większa w porównaniu do mniejszych dawek.

Stosowanie syldenafilem podczas posiłku zmniejsza szybkość jego absorpcji; średnie opóźnienie T_{max} syldenafilem 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 syldenafilem 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 syldenafilem w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiło około 113 ng/ml. Syldenafil 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 zmieniła się. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) klirens sildenafilu zmniejszał się, co powodowało wzrost AUC i C_{max} sildenafilu 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 sildenafilu 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 sildenafilu 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 sildenafilu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu z grupą zdrowych ochotników.

Dzieci i młodzież

Z analizy profilu farmakokinetycznego sildenafilu u pacjentów uczestniczących w pediatrycznych badaniach klinicznych wynika, że masa ciała jest dobrym czynnikiem predykcyjnym ekspozycji na lek u dzieci. Wartości okresu półtrwania sildenafilu 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 syldenafileu 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 syldenafileu 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 syldenafileu 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.

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 tabletki.

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 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. 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>

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Granpidam 20 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține sildenafilul 20 mg (sub formă de citrat).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține, de asemenea, lactoză 0,2 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate 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.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Adulți

Tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară clasa funcțională II și III conform clasificării OMS, pentru ameliorarea capacității de efort. Eficacitatea a fost demonstrată pentru hipertensiunea pulmonară primară și hipertensiunea pulmonară asociată bolilor de țesut conjunctiv.

Copii și adolescenți

Tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani cu hipertensiune arterială pulmonară. Eficacitatea din punct de vedere al îmbunătățirii capacității de efort sau a hemodinamicii pulmonare a fost demonstrată în hipertensiune pulmonară primară și hipertensiune pulmonară asociată cu o afecțiune cardiacă congenitală (vezi pct. 5.1).

4.2. Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și monitorizat doar de către un medic cu experiență în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. În cazul agravării stării clinice, chiar dacă tratamentul cu Granpidam este urmat, trebuie avute în vedere alte metode de tratament.

Doze

Adulți

Doza recomandată este de 20 mg, de trei ori pe zi. Medicii trebuie să sfătuiască pacienții care uită să ia Granpidam, să ia o doză cât mai curând posibil și apoi să continue cu doza normală. Pacienții nu trebuie să ia o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani)

Pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani, doza recomandată la pacienți cu greutatea ≤ 20 kg este 10 mg de trei ori pe zi și pentru pacienți cu greutatea > 20 kg este 20 mg de trei ori pe zi. Nu trebuie utilizate doze mai mari decât cele recomandate la copii și adolescenți cu HAP (de asemenea vezi pct. 4.4 și 5.1). Comprimatele de 20 mg nu trebuie utilizate în cazurile în care trebuie administrată o doză de 10 mg de trei ori pe zi la pacienții tineri. Pentru pacienții cu greutatea ≤ 20 kg și pentru pacienții tineri care nu pot înghiți comprimate pot fi mai potrivite pentru administrare alte

forme farmaceutice.

Pacienți care utilizează alte medicamente

În general, orice ajustare a dozei trebuie administrată numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc. Dacă sildenafilul este administrat în asociere cu inhibitori ai CYP3A4, cum sunt eritromicină sau saquinavir trebuie avută în vedere o reducere treptată a dozei până la 20 mg de două ori pe zi. În cazul administrării în asociere cu inhibitori mai potenți ai CYP3A4, cum sunt claritromicină, telitromicină și nefazodonă se recomandă o reducere treptată a dozei până la 20 mg o dată pe zi. Pentru administrarea sildenafilului cu cei mai potenți inhibitori ai CYP3A4, vezi pct. 4.3. Pot fi necesare ajustări ale dozei de sildenafil în cazul administrării acestuia în asociere cu inductori ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 de ani)

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții vârstnici. Eficacitatea clinică evaluată prin măsurarea distanței parcurse prin mers pe jos în interval de 6 minute, poate fi mai scăzută la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). O reducere a dozei la 20 mg de două ori pe zi trebuie avută în vedere numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc posibil, doar dacă tratamentul nu este bine tolerat.

Insuficiență hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică (clasele A și B Child-Pugh). O reducere a dozei la 20 mg de două ori pe zi trebuie avută în vedere după o evaluare atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc posibil, doar dacă tratamentul nu este bine tolerat.

Granpidam este contraindicat pacienților cu insuficiență hepatică severă (clasă C Child-Pugh) (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți (copii cu vârsta mai mică de 1 an și nou-născuți)

În afara indicațiilor sale autorizate, sildenafilul nu trebuie utilizat la nou-născuții cu hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului deoarece riscurile sunt mai mari decât beneficiile (vezi pct. 5.1). Siguranța și eficacitatea sildenafilului în cazul altor afecțiuni la copii cu vârsta mai mică de 1 an nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.

Întreruperea tratamentului

Date limitate sugerează că întreruperea bruscă a tratamentului cu sildenafil nu se asociază cu agravarea hipertensiunii arteriale pulmonare prin fenomen de rebound. Cu toate acestea, pentru a evita posibila apariție a agravării bruște a stării clinice după întreruperea tratamentului, trebuie avută în vedere reducerea treptată a dozelor. În perioada de întrerupere a tratamentului se recomandă monitorizarea atentă a pacienților.

Mod de administrare

Granpidam este destinat doar pentru administrare orală. Comprimatele trebuie administrate la intervale de aproximativ 6-8 ore, cu sau fără alimente.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Co-administrarea cu donori de oxid nitric (cum este nitritul de amil) sau cu orice formă de nitrați din cauza efectelor hipotensoare ale nitraților (vezi pct. 5.1).

Administrarea concomitentă de inhibitori ai PDE5, inclusiv sildenafil, cu stimulatori ai guanilat ciclazei, cum este riociguat, este contraindicată deoarece poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5).

Asocierea cu cei mai potenți inhibitori ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, itraconazol, ritonavir), vezi pct. 4.5).

Pacienții care și-au pierdut vederea la un ochi din cauza neuropatiei optice ischemice anterioare, non-arteritice, (NAION) indiferent dacă acest episod a fost sau nu corelat cu expunerea anterioară la inhibitori ai PDE5 (vezi pct. 4.4).

Siguranța sildenafilului nu a fost studiată la următoarele subgrupe de pacienți și, de aceea, este contraindicată administrarea sa:

Insuficiență hepatică severă,

Antecedente recente de accident vascular cerebral sau infarct miocardic,

Hipotensiune arterială severă (tensiune arterială < 90/50 mmHg) la începerea tratamentului.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Eficacitatea administrării sildenafil nu a fost stabilită la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară severă (clasă funcțională IV). Dacă starea clinică se agravează, trebuie avute în vedere tratamente recomandate pentru stadiul sever al bolii (de exemplu epoprostenol) (vezi pct. 4.2). Raportul beneficiu-risc al sildenafilului nu a fost stabilit la pacienții încadrați în clasa funcțională OMS I de hipertensiune arterială pulmonară.

Studiile cu sildenafil au fost efectuate în forme de hipertensiune arterială pulmonară primară (HAP idiopatică), asociată cu boală de țesut conjunctiv sau afecțiune cardiacă congenitală (vezi pct. 5.1). Utilizarea sildenafilului în alte forme de HAP nu este recomandată.

În extensia pe termen lung a unui studiu la copii și adolescenți, a fost observată o creștere a numărului de decese la pacienții cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate. Prin urmare, la copii și adolescenți cu HAP nu trebuie utilizate doze mai mari decât cele recomandate (de asemenea vezi pct. 4.2 și 5.1).

Retinita pigmentară

Siguranța sildenafilului nu a fost studiată la pacienți cu tulburări retiniene degenerative ereditare diagnosticate, cum ar fi *retinita pigmentară* (un număr mic al acestor pacienți prezintă tulburări genetice ale fosfodiesterazelor retiniene) și, de aceea, nu este recomandată utilizarea sa.

Acțiunea vasodilatatoare

Atunci când prescriu sildenafil, medicii trebuie să se gândească cu atenție dacă pacienții cu afecțiuni concomitente pot fi afectați în mod nefavorabil de efectele vasodilatatoare ușoare sau moderate ale sildenafilului, de exemplu pacienții cu hipotensiune arterială, pacienții cu depleție hidrică, cu obstrucție a căii de eiecție a ventriculului stâng sau cu tulburare vegetativă (vezi pct. 4.4).

Factori de risc cardiovascular

Conform experienței acumulate după punerea pe piață a sildenafilului pentru tratamentul disfuncției erectile la bărbat, au fost raportate evenimente cardiovasculare grave, inclusiv infarctul miocardic, angina pectorală instabilă, moartea subită de cauză cardiacă, aritmia ventriculară, hemoragia cerebrovasculară, atacul ischemic tranzitoriu, hipertensiunea și hipotensiunea arterială, în asociere temporală cu utilizarea sildenafilului. Majoritatea acestor pacienți, dar nu toți pacienții, prezentau factori de risc cardiovascular preexistenți. Multe evenimente au fost raportate ca având loc în timpul sau la scurt timp după actul sexual, câteva fiind raportate ca având loc la scurt timp după utilizarea sildenafilului fără desfășurarea actului sexual. Nu este posibil să fie stabilit dacă aceste evenimente sunt în relație directă cu acești factori sau cu alții.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

Priapism

Sildenafilul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu deformări anatomice ale penisului (cum ar fi angularea, fibroza corpului cavernos sau boala Peyronie) sau la pacienții cu afecțiuni predispozante pentru priapism (cum sunt siclemia, mielomul multiplu sau leucemia).

În cadrul experienței cu sildenafil după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de erecție prelungită și priapism. În eventualitatea în care o erecție persistă mai mult de 4 ore, pacientul trebuie să solicite imediat asistență medicală. Dacă priapismul nu este tratat imediat, există riscul lezării țesutului penian și pierderea permanentă a potenței (vezi pct. 4.8).

Crize vaso-ocluzive la pacienți cu siclemie

Sildenafil nu trebuie utilizat la pacienții cu hipertensiune pulmonară secundară siclemiei. Într-un studiu clinic au fost raportate mai frecvent crizele vaso-ocluzive care au necesitat spitalizare de către pacienții tratați cu sildenafil comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, ceea ce a condus la o încheiere prematură a acestui studiu.

Reacții adverse oculare

Au fost raportate spontan cazuri de defecte vizuale în relație cu administrarea sildenafilului și a altor inhibitori ai PDE5. Cazuri de neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică, o afecțiune rară, au fost raportate spontan și într-un studiu observațional referitor la administrarea sildenafilului și a altor inhibitori ai PDE5 (vezi pct. 4.8). În cazul apariției subite a unei tulburări de vedere, tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie luate în considerare alternative terapeutice (vezi pct.4.3).

Blocante alfa-adrenergice

Se recomandă administrarea cu precauție a sildenafilului la pacienți aflați în tratament cu blocante alfa-adrenergice, deoarece administrarea asociată poate determina hipotensiune arterială simptomatică la pacienții susceptibili (vezi pct. 4.5). Pentru a reduce la minimum posibilitatea apariției hipotensiunii arteriale posturale, pacienții trebuie să fie stabili hemodinamic sub tratamentul cu alfa-blocante înainte de a începe tratamentul cu sildenafil. Medicii trebuie să sfătuiască pacienții ce să facă în cazul apariției simptomelor de hipotensiune arterială posturală.

Tulburări de sângerare

Studiile efectuate cu trombocite umane au evidențiat că, *in vitro*, sildenafilul potențează efectul antiagregant al nitroprusiatului de sodiu. Nu există informații referitoare la siguranța administrării sildenafilului la pacienții cu tulburări de sângerare sau ulcer peptic activ. De aceea, sildenafilul trebuie să fie administrat la acești pacienți numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc posibil.

Antagoniști ai vitaminei K

La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară, poate exista un risc crescut de sângerare atunci când este început tratamentul cu sildenafil la pacienții care utilizează deja antagoniști ai vitaminei K, mai ales la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară secundară bolii de țesut conjunctiv.

Boala veno-ocluzivă

Nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea sildenafilului la pacienții cu hipertensiune pulmonară asociată bolii veno-ocluzive pulmonare. Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de edem pulmonar care a pus în pericol viața în cazul utilizării vasodilatatoarelor (mai ales prostaciline) la acești pacienți. De aceea, dacă apar semne de edem pulmonar în timpul administrării sildenafilului pacienților cu hipertensiune pulmonară, trebuie avută în vedere posibilitatea existenței bolii veno-ocluzive asociate.

Utilizarea sildenafil în asociere cu bosentan

Eficacitatea sildenafil la pacienți aflați deja în tratament cu bosentan nu a fost demonstrată în mod concludent (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Utilizarea concomitentă cu alți inhibitori ai PDE5

Siguranța și eficacitatea sildenafilului la administrarea concomitentă cu alți inhibitori ai PDE5, inclusiv utilizarea în asociere a sildenafilului pentru disfuncții erectile, nu a fost studiată la pacienții cu HAP, această administrare concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Informații legate de excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

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

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra sildenafilului

Studii in vitro

Metabolizarea sildenafilului este mediată în principal de către izoenzimele 3A4 (calea majoră) și 2C9 (calea minoră) ale citocromului P450 (CYP). De aceea, inhibitorii acestor izoenzime pot reduce clearance-ul sildenafilului, iar inductorii acestor enzime pot crește clearance-ul sildenafilului. Pentru recomandări de dozaj, vezi pct. 4.2 și pct. 4.3.

Studii in vivo

A fost evaluată administrarea sildenafilului oral în asociere cu epoprostenol intravenos (vezi pct. 4.8 și pct.5.1).

Eficacitatea și siguranța administrării sildenafilului în asociere cu alte tratamente pentru hipertensiune arterială pulmonară (de exemplu ambrisentan, iloprost) nu a fost evaluată în studii clinice controlate. Prin urmare, se recomandă prudență în cazul administrării în asociere.

Eficacitatea și siguranța sildenafilului în asociere cu alți inhibitori PDE5 nu a fost studiată la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară (vezi pct. 4.4).

Analiza parametrilor farmacocinetici populaționali efectuată pe baza datelor obținute în studiile clinice referitoare la hipertensiunea arterială pulmonară a evidențiat o reducere a clearance-ului sildenafilului și/sau o creștere a biodisponibilității orale atunci când acesta a fost administrat în asociere cu substraturi ale CYP3A4 și cu asocierea dintre substraturi ale CYP3A4 și beta-blocante. Aceștia au fost singurii factori cu impact semnificativ statistic asupra parametrilor farmacocinetici ai sildenafilului la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară. Expunerea la sildenafil la pacienților aflați în tratament cu substraturi ale CYP3A4 și cu asocieri dintre substraturi ale CYP3A4 și beta-blocante a fost cu 43 % și, respectiv, cu 66 % mai mare comparativ cu cea a pacienților cărora nu li s-au administrat medicamente din aceste clase. Expunerea la sildenafil a fost de 5 ori mai mare în cazul utilizării unei doze de 80 mg de trei ori pe zi, comparativ cu expunerea corespunzătoare unei doze de 20 mg de trei ori pe zi. Acest interval al concentrațiilor corespunde creșterii expunerii la sildenafil observate în studiile de interacțiune medicamentoasă special concepute cu inhibitori ai CYP3A4 (cu excepția inhibitorilor cei mai potenți ai CYP3A4, de exemplu ketoconazolul, itraconazolul, ritonavirul).

Inductorii CYP3A4 par a avea un impact substanțial asupra parametrilor farmacocinetici ai sildenafilului la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară, ceea ce a fost confirmat în studiile de interacțiune *in vivo* cu bosentanul, inductor al CYP3A4.

Administrarea concomitentă a bosentan (un inductor moderat al izoenzimelor CYP3A4, CYP2C9 și posibil CYP2C19) în doză de 125 mg de două ori pe zi cu sildenafil 80 mg de trei ori pe zi (la starea de echilibru) timp de 6 zile la voluntari sănătoși a determinat o scădere de 63 % a ASC pentru sildenafil. O analiză farmacocinetică populațională a datelor obținute din studiile clinice după tratamentul cu sildenafil la pacienții adulți cu HAP, incluzând un studiu de 12 săptămâni de evaluare

a eficacității și siguranței administrării orale de sildenafil 20 mg de trei ori pe zi, atunci când este asociată unei doze fixe de bosentan (62,5 mg – 125 mg de două ori pe zi) a indicat o scădere a expunerii la sildenafil în cazul administrării concomitente de bosentan, similară cu cea observată la voluntari sănătoși (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Eficacitatea sildenafilului trebuie monitorizată cu atenție la pacienții care utilizează inductori puternici ai CYP3A4, cum ar fi carbamazepina, fenitoina, fenobarbitalul, sunătoarea și rifampicina.

Administrarea asociată de ritonavir la starea de echilibru (în doză de 500 mg de două ori pe zi), un inhibitor al proteazei HIV, care este și un inhibitor potent al citocromului P450, cu sildenafil (în doză unică de 100 mg), a determinat creșterea cu 300 % (de 4 ori) a C_{max} a sildenafilului și cu 1000 % (de 11 ori) a ASC a sildenafilului. La 24 ore valorile concentrației plasmatice a sildenafilului au fost încă de aproximativ 200 ng/ml, comparativ cu aproximativ 5 ng/ml atunci când sildenafilul a fost administrat în monoterapie. Această constatare este în concordanță cu efectele marcate ale ritonavirului asupra unui spectru larg de substraturi ale citocromului P450. Pe baza acestor date farmacocinetice rezultă că administrarea asociată de sildenafil și ritonavir este contraindicată la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară (vezi pct. 4.3).

Administrarea asociată de saquinavir la starea de echilibru (în doză de 1200 mg de trei ori pe zi), un alt inhibitor al proteazei HIV și al CYP3A4 cu sildenafil (în doză unică de 100 mg) a determinat creșterea cu 140 % a C_{max} a sildenafilului și cu 210 % a ASC a sildenafilului. Sildenafilul nu a influențat parametrii farmacocinetici ai saquinavirului. Pentru recomandări de dozaj vezi pct. 4.2.

Atunci când sildenafil a fost administrat în doza unică de 100 mg în asociere cu eritromicina la starea de echilibru (în doză de 500 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile), un inhibitor moderat al CYP3A4, s-a înregistrat o creștere cu 182 % a expunerii sistemice la sildenafil (ASC). Pentru recomandări de dozaj vezi pct. 4.2. La voluntarii sănătoși de sex masculin nu s-a înregistrat niciun efect al azitromicinei (în doză de 500 mg pe zi, timp de 3 zile) asupra ASC, C_{max} , T_{max} , constantei vitezei de eliminare sau timpului de înjumătățire plasmatică corespunzător ale sildenafilului sau ale principalului său metabolit circulant. Nu este necesară ajustarea dozei. La voluntari sănătoși, cimetidina (800 mg), un inhibitor al citocromului P450 și inhibitor nespecific al CYP3A4, a determinat o creștere cu 56 % a concentrației plasmatice a sildenafilului când a fost administrată în asociere cu sildenafilul (50 mg). Nu este necesară ajustarea dozei.

Există posibilitatea ca inhibitorii cei mai potenți ai CYP3A4, cum sunt ketoconazol și itraconazol, să aibă efecte similare cu ale ritonavirului (vezi pct. 4.3). Există posibilitatea ca inhibitorii CYP3A4 precum claritromicina, telitromicina și nefazodona să aibă un efect cu intensitate intermediară între cea a ritonavirului și cea a inhibitorilor CYP3A4 precum saquinavirul sau eritromicina, expunerea estimată fiind de 7 ori mai mare. Prin urmare, se recomandă ajustarea dozelor atunci când sunt utilizați inhibitori ai CYP3A4 (vezi pct.4.2).

Analiza parametrilor farmacocinetici populaționali efectuată pe baza datelor obținute în studiile clinice referitoare la hipertensiunea arterială pulmonară au sugerat că administrarea asociată a beta-blocantelor cu substraturi ale CYP3A4 poate determina creșteri suplimentare ale expunerii la sildenafil, comparativ cu cea observată în cazul administrării substraturilor CYP3A4 în monoterapie.

Sucul de grapefruit este un inhibitor slab al CYP3A4 implicat în metabolismul de la nivelul peretelui intestinal și poate determina creșteri neînsemnate ale valorilor concentrației plasmatice a sildenafilului. Nu este necesară ajustarea dozei dar administrarea concomitentă a sildenafilului cu suc de grapefruit nu este recomandată.

Dozele unice de antiacide (hidroxid de magneziu/hidroxid de aluminiu) nu au afectat biodisponibilitatea sildenafilului.

Administrarea asociată a contraceptivelor orale (etinilestradiol 30 micrograme și levonorgestrel 150 micrograme) nu a afectat parametrii farmacocinetici ai sildenafilului.

Nicorandil este un medicament hibrid cu acțiune de activare a canalelor de potasiu și de nitrat. Din

cauza nitratului din componență are potențialul de a determina interacțiuni severe cu sildenafil (vezi pct. 4.3).

Efectele sildenafilului asupra altor medicamente

Studii in vitro

Sildenafilul este un inhibitor slab al izoenzimelor 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4 ($CI_{50} > 150$ micromoli) ale citocromului P450.

Nu sunt disponibile date referitoare la interacțiunile dintre sildenafil și inhibitori nespecfici ai fosfodiesterazelor cum sunt teofilina sau dipiridamolul.

Studii in vivo

Nu a fost observată nicio interacțiune semnificativă atunci când sildenafil (50 mg) a fost administrat concomitent cu tolbutamida (250 mg) sau warfarina (40 mg), ambele metabolizate de CYP2C9.

Sildenafil nu a avut niciun efect semnificativ asupra expunerii la atorvastatină (ASC a crescut cu 11 %), ceea ce sugerează că sildenafil nu are un efect clinic relevant asupra CYP3A4.

Nu au fost observate interacțiuni semnificative între sildenafil (100 mg doză unică) și acenocumarol. Sildenafil (50 mg) nu a potențat prelungirea timpului de sângerare determinată de acidul acetilsalicilic (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nu a potențat efectele hipotensive ale alcoolului etilic la voluntarii sănătoși, cu media alcoolemiilor maxime de 80 mg/dl.

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, la starea de echilibru plasmatic, sildenafil oral (80 mg de trei ori pe zi) a determinat creșterea cu 50 % a ASC a bosentanului (125 mg de două ori pe zi). O analiză farmacocinetică populațională a datelor obținute dintr-un studiu la pacienți adulți cu HAP aflați în tratament de fond cu bosentan (62,5 mg – 125 mg de două ori pe zi), a indicat o creștere (20% (95% ÎI: 9.8 - 30.8)) a ASC a bosentanului în cazul administrării concomitente de sildenafil la starea de echilibru (20 de mg de trei ori pe zi) mai mică decât cea observată la voluntari sănătoși la care s-a administrat concomitent sildenafil 80 mg de trei ori pe zi (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Într-un studiu de interacțiune specifică, în care sildenafil (100 mg) a fost administrat în asociere cu amlodipina la pacienți hipertensivi, s-a produs o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistolice în clinostatism de 8 mmHg. Reducerea suplimentară corespunzătoare a tensiunii arteriale diastolice în clinostatism a fost de 7 mmHg. Aceste scăderi suplimentare ale tensiunii arteriale au avut o intensitate similară celei observate la administrarea sildenafilului în monoterapie la voluntari sănătoși.

În trei studii de interacțiune medicamentoasă specifică, alfa-blocantul doxazosin (4 mg și 8 mg) și sildenafil (25 mg, 50 mg sau 100 mg) au fost administrate concomitent pacienților cu hiperplazie benignă de prostată (HBP) stabilizată sub tratamentul cu doxazosin. La aceste grupuri aflate în studiu au fost observate scăderi suplimentare medii ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice în clinostatism de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg și, respectiv, 8/4 mmHg și scăderi suplimentare medii ale tensiunii arteriale în ortostatism de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg și, respectiv, 4/5 mmHg. Când sildenafil și doxazosin au fost administrate concomitent pacienților stabilizați sub tratamentul cu doxazosin, au fost raportate ocazional cazuri de hipotensiune arterială posturală simptomatică. Aceste raportări au inclus amețeli și stare de confuzie, dar nu și sincopă. Administrarea concomitentă de sildenafil la pacienții tratați cu blocante alfa-adrenergice poate determina apariția hipotensiunii arteriale simptomatice la pacienții susceptibili (vezi pct. 4.4).

Sildenafil (100 mg doză unică) nu a influențat parametrii farmacocinetici la starea de echilibru ai inhibitorului proteazei HIV, saquinavir, care este substrat/inhibitor al CYP3A4.

În concordanță cu efectele cunoscute ale sildenafilului asupra căii oxid nitric/GMPc (vezi pct. 5.1), s-a demonstrat că acesta potențează efectele hipotensive ale nitratilor și, de aceea, este contraindicată administrarea asociată a sildenafilului cu donori de oxid nitric sau cu orice tip de nitrați (vezi pct. 4.3).

Riociguat

Studiile preclinice au arătat un efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale în cazul administrării concomitente de inhibitori ai PDE5 cu riociguat. În cadrul studiilor clinice, riociguat a determinat o creștere a efectelor hipotensoare ale inhibitorilor de PDE5. În cadrul populației studiate nu s-a evidențiat niciun efect favorabil clinic al acestei administrări concomitente. Administrarea concomitentă de riociguat cu inhibitori ai PDE5, inclusiv sildenafil, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Sildenafil nu are niciun impact semnificativ clinic asupra concentrațiilor plasmatice ale contraceptivelor orale (etinilestradiol 30 micrograme și levonorgestrel 150 micrograme).

Adăugarea unei singure doze de sildenafil la sacubitril/valsartan la pacienții cu hipertensiune arterială, la starea de echilibru a fost asociată cu o reducere a tensiunii arteriale, semnificativ mai mare comparativ cu administrarea de sacubitril/valsartan singur. Prin urmare, se recomandă precauție atunci când se inițiază tratamentul cu sildenafil la pacienții cărora li se administrează sacubitril/valsartan.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă și contracepția la bărbați și femei

Din cauza lipsei datelor cu privire la efectele sildenafilului la femei gravide, Granpidam nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă decât dacă sunt utilizate măsuri de contracepție adecvate.

Sarcina

Nu există date referitoare la utilizarea sildenafilului la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii și dezvoltării embrionare/fetale. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Din cauza lipsei datelor, Granpidam nu trebuie utilizat de femeile gravide decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Nu există studii adecvate și bine controlate la femeile care alăptează. Datele obținute de la o singură pacientă care a alăptat indică faptul că sildenafilul și metabolitul său activ, n-desmetilsildenafilul, se excretă în laptele matern în concentrații foarte scăzute. Nu sunt disponibile date clinice privind reacțiile adverse la copiii alăptați, însă nu se anticipează reacții adverse provocate de cantitățile ingerate. Medicii care prescriu medicamentul trebuie să facă o evaluare clinică atentă a mamei privind necesitatea administrării de sildenafil și a potențialelor reacții adverse asupra copilului alăptat.

Fertilitatea

Datele non-clinice bazate pe studiile convenționale de fertilitate nu au indicat niciun pericol pentru om (vezi pct. 5.3).

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sildenafil are influență moderată asupra capacității de a conduce și de a folosi utilaje.

Deoarece au fost raportate amețeli și tulburări de vedere în studiile clinice cu sildenafil, pacienții trebuie să fie avertizați referitor la cum îi poate afecta Granpidam, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8. Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Într-un studiu pivot cu sildenafil, controlat cu placebo, referitor la hipertensiunea arterială pulmonară, un număr total de 207 pacienți au fost randomizați și tratați cu sildenafil în doze de 20

mg, 40 mg sau 80 mg de trei ori pe zi, iar 70 pacienți au fost randomizați pentru administrare de placebo. Durata tratamentului a fost de 12 săptămâni. Frecvența globală de întrerupere a tratamentului la pacienții tratați cu sildenafil în doze de 20 mg, 40 mg și 80 mg de trei ori pe zi a fost 2,9%, 3,0% și respectiv 8,5% comparativ cu 2,9% pentru administrare de placebo. Din cei 277 subiecți tratați în studiul pivotal, 259 au fost incluși într-un studiu de extensie pe termen lung. Au fost administrate doze de până la 80 mg de trei ori pe zi (de 4 ori doza recomandată, de 20 mg de trei ori pe zi) și după 3 ani, 87% din cei 183 de pacienți din grupul de tratament studiat, erau tratați cu sildenafil 80 mg de trei ori pe zi.

Într-un studiu controlat cu placebo utilizând sildenafil ca adjuvant la epoprostenol intravenos în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, la un număr total de 134 pacienți s-a administrat sildenafil (ajustarea fixă a dozelor începând de la 20 mg, la 40 mg apoi 80 mg de trei ori pe zi, în funcție de tolerabilitate) și epoprostenol, iar la 131 pacienți s-a administrat placebo și epoprostenol. Durata tratamentului a fost de 16 săptămâni. Frecvența globală a întreruperii tratamentului la pacienții cărora li s-a administrat sildenafil/epoprostenol din cauza reacțiilor adverse a fost 5,2 % comparativ cu 10,7 % în grupul de pacienți cărora li s-a administrat placebo/epoprostenol. Noile reacții adverse care s-au observat mai frecvent în grupul de pacienți cărora li s-a administrat sildenafil/epoprostenol au fost hiperemia oculară, vedere încețoșată, congestie nazală, transpirații nocturne, dursalgie și xerostomie. Reacțiile adverse cunoscute ca cefalee, hiperemie facială tranzitorie, dureri ale extremităților și edem s-au observat cu o frecvență mai mare la pacienții cărora li s-a administrat sildenafil/epoprostenol decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo/epoprostenol. Dintre pacienții care au finalizat studiul inițial, 242 au intrat în studiul de extensie pe termen lung. Au fost administrate doze de până la 80 mg de trei ori pe zi și după 3 ani, 68% din cei 133 de pacienți din grupul de tratament studiat erau tratați cu sildenafil 80 mg de trei ori pe zi.

În cele două studii controlate placebo, în general, reacțiile adverse au fost ușoare până la moderate ca severitate. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ($\geq 10\%$) în cazul tratamentului cu sildenafil față de placebo au fost: cefalee, hiperemie facială tranzitorie, dispepsie, diaree și durere la nivelul extremităților.

Într-un studiu efectuat pentru evaluarea efectelor diferitelor valori ale dozei de sildenafil, datele de siguranță pentru doza de sildenafil 20 mg administrată de trei ori pe zi (doza recomandată) și pentru doza de sildenafil 80 mg administrată de trei ori pe zi (de 4 ori doza recomandată) au fost concordante cu profilul de siguranță stabilit pentru sildenafil în studiile anterioare privind HAP la adulți.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos, reacțiile adverse apărute la $> 1\%$ dintre pacienții tratați cu sildenafil și care au fost mai frecvente (diferență $> 1\%$) în cazul administrării de sildenafil în doze de 20, 40 sau 80 mg de trei ori pe zi în cadrul studiului pivot sau în cadrul setului combinat de date referitor la sildenafil din ambele studii controlate cu placebo referitoare la hipertensiunea arterială pulmonară, sunt prezentate pe grupe de clasă terapeutică și frecvență (foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Rapoartele din experiența după punere pe piață sunt prezentate cu caractere italice.

Tabel 1: Reacții adverse la adulți din studiile cu sildenafil controlate cu placebo pentru HAP și din experiența de după punerea pe piață

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe (V.14.0)	Reacția adversă
Infecții și infestări	
Frecvente	

Tulburări sanguine și limfatice	celulită, gripă, bronșită, sinuzită, rinită, gastroenterită
Frecvente	anemie
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	retenție de lichide
Tulburări psihice	
Frecvente	insomnie, anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	cefalee
Frecvente	migrene, tremor, parestezie, senzație de arsură, hipoestezie
Tulburări oculare	
Frecvente	hemoragie retiniană, tulburări de vedere, vedere încețoșată, fotofobie, cromatopsie, cianopsie, iritație oculară, hiperemie oculară
Mai puțin frecvente	reducere a acuității vizuale, diplopie, senzație anormală la nivelul ochiului
Frecvență necunoscută	<i>neuropatie optică anterioară ischemică nonarteritică (NOAIN)*, ocluzie vasculară retiniană*, defecte de câmp vizual *</i>
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente	vertij
Frecvență necunoscută	<i>surditate brusc instalată</i>
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	hiperemie facială tranzitorie
Frecvență necunoscută	<i>hipotensiune arterială</i>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	epistaxis, tuse, congestie nazală
Tulburări gastrointestinale	
Foarte frecvente	diaree, dispepsie
Frecvente	gastrită, boală de reflux gastro-esofagian
	hemoroizi, distensie abdominală, xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	alopecie, eritem, transpirații nocturne
Frecvență necunoscută	<i>erupție cutanată tranzitorie</i>
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	durere la nivelul extremităților
Frecvente	mialgii, dursalgii
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	hematurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente	hemoragie peniană, hematospermie, ginecomastie
Frecvență necunoscută	<i>priapism, erecție prelungită</i>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	pirexie

* Aceste evenimente/reacții au fost raportate la pacienți care au utilizat sildenafil pentru tratamentul disfuncției erectile la bărbat.

Copii și adolescenți

Într-un studiu placebo controlat cu sildenafil, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani cu

hipertensiune arterială pulmonară, un număr total de 174 pacienți au fost tratați cu sildenafil de trei ori pe zi în regim de doză mică (10 mg la pacienți cu greutatea > 20 kg; niciunui pacient cu greutatea ≤ 20 kg nu i s-a administrat doză mică), doză medie (10 mg la pacienți cu greutatea ≥ 8- 20 kg; 20 mg la pacienți cu greutatea ≥ 20-45 kg; 40 mg la pacienți > 45 kg) sau doză mare (20 mg la pacienți cu greutatea ≥ 8-20 kg; 40 mg la pacienți cu greutatea ≥ 20-45 kg; 80 mg la pacienți cu greutatea >45 kg) și 60 pacienți cărora li s-a administrat placebo.

Profilul reacțiilor adverse observate în acest studiu pediatric a fost în general asemănător cu cel observat la adulți (vezi tabelul de mai sus). Cele mai frecvente reacții adverse semnalate (cu o frecvență ≥ 1 %) la pacienții cărora li s-a administrat sildenafil (în doze combinate) și cu o frecvență > 1 % față de pacienții cărora li s-a administrat placebo au fost febră, infecții ale tractului respirator superior (fiecare cu 11,5%), vărsături (10,9%), erecții intensificate (inclusiv erecții peniene spontane la pacienții de sex masculin) (9,0%), greață, bronșită (fiecare 4,6%), faringită (4,0%), rinoree (3,4%) pneumonie și rinită (fiecare 2,9%).

Din cei 234 de copii și adolescenți tratați în studiul de scurtă durată controlat cu placebo, 220 de subiecți au fost incluși în extensia de lungă durată a studiului. Subiecții la care s-a administrat terapie activă cu sildenafil au continuat cu aceeași schemă terapeutică, în timp ce pacienții cărora li s-a administrat placebo în studiul de scurtă durată au fost redistribuiți aleatoriu în grupuri de tratament cu sildenafil.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate pe întreaga durată a studiilor de scurtă și lungă durată au fost în general similare cu cele observate în studiul de scurtă durată. Reacțiile adverse cu o frecvență >10% din cei 229 de subiecți tratați cu sildenafil (grupul cu doze combinate, incluzând 9 pacienți ce nu au fost incluși în studiul de lungă durată) au fost infecția tractului respirator superior (31%), cefalee (26%), vărsături (22%), bronșită (20%), faringită (18%), pirexie (17%), diaree (15%), respectiv gripă și epistaxis (12% fiecare). Majoritatea acestor reacții adverse au fost considerate ca având un grad de severitate ușor până la moderat.

Au fost raportate evenimente adverse grave la 94 (41%) din cei 229 de pacienți la care s-a administrat sildenafil. Din cei 94 de subiecți care au raportat evenimente adverse grave, 14/55 (25,5%) pacienți au fost în grupul cu doză mică, 35/74 (47,3%) în grupul cu doză medie și 45/100 (45%) în grupul cu doză mare. Cele mai frecvente evenimente adverse grave care au apărut cu o frecvență ≥ 1 % la pacienții la care s-a administrat sildenafil (doze combinate) au fost: pneumonie (7,4%), insuficiență cardiacă, hipertensiune pulmonară (5,2% fiecare), infecția tractului respirator superior (3,1%), insuficiență ventriculară dreaptă, gastroenterită (2,6% fiecare), sincopă, bronșită, bronhopneumonie, hipertensiune arterială pulmonară (2,2% fiecare), durere toracică, carii dentare (1,7% fiecare) și șoc cardiogenic, gastroenterită virală, infecția tractului urinar (1,3% fiecare).

S-a considerat că următoarele evenimente adverse grave au fost asociate tratamentului: enterocolită, convulsii, hipersensibilitate, stridor, hipoxie, surditate neurosenzorială și aritmie ventriculară.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9. Supradozaj

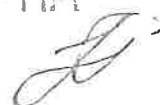
În studiile cu doză unică efectuate la voluntari sănătoși, cu doze de până la 800 mg sildenafil, reacțiile adverse au fost similare celor observate în cazul administrării dozelor mai mici, dar frecvența de apariție și severitatea lor au fost crescute. La doze unice de 200 mg sildenafil incidența reacțiilor adverse (cefalee, hiperemie facială tranzitorie, amețeli, dispepsie, congestie nazală și tulburări de vedere) a fost crescută.

În cazuri de supradozaj, trebuie luate măsurile standard de susținere a funcțiilor vitale. Nu este de

așteptat ca dializa renală să grăbească eliminarea sildenafilului, deoarece acesta este legat în proporție mare de proteinele plasmatică și nu este eliminat în urină.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte preparate urologice, medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile. Codul ATC: G04BE03.

Mecanism de acțiune

Sildenafil este un inhibitor potent și selectiv al fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5) specifică guanozid monofosfatului ciclic (GMPc), care este responsabilă de degradarea GMPc. PDE5 nu este prezentă numai în corpii cavernoși ai penisului, ci și la nivelul vaselor sanguine pulmonare. Astfel, sildenafil crește activitatea GMPc din musculatura netedă a pereților vasculari pulmonari determinând relaxarea acesteia. La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară acest efect poate determina vasodilatația patului vascular pulmonar și, la un nivel mai redus, vasodilatație sistemică.

Efecte farmacodinamice

Studiile efectuate *in vitro* au evidențiat că sildenafil prezintă selectivitate pentru PDE5. Efectul său este mai intens asupra PDE5 decât asupra celorlalte fosfodiesteraze cunoscute. Există o selectivitate de 10 ori mai mare pentru PDE5 decât pentru PDE6, care este implicată în calea fototransducției retiniene. Selectivitatea este de peste 80 ori mai mare decât cea pentru PDE1 și de peste 700 ori decât cea pentru PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 și 11. În particular, sildenafil are o selectivitate de 4000 ori mai mare pentru PDE5 decât pentru PDE3, care este izoenzima fosfodiesterazei specifice pentru AMPc implicată în reglarea contractilității cardiace.

Sildenafil determină scăderi ușoare și tranzitorii ale tensiunii arteriale, care în majoritatea cazurilor nu produc efecte clinice. După administrarea cronică a dozei de 80 mg de trei ori pe zi la pacienții cu hipertensiune arterială sistemică, valoarea medie a scăderii tensiunii arteriale sistolice și diastolice față de valoarea inițială a fost de 9,4 mmHg și, respectiv, de 9,1 mmHg. După administrarea cronică a 80 mg de trei ori pe zi la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară au fost observate efecte mai puțin evidente de scădere a tensiunii arteriale (reducerea a fost de 2 mmHg atât pentru tensiunea arterială sistolică, cât și pentru cea diastolică). În cazul administrării dozei recomandate de 20 mg de trei ori pe zi, nu au fost observate reduceri ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice.

Administrarea dozelor orale unice de sildenafil de până la 100 mg la voluntari sănătoși nu a determinat efecte clinice relevante care să corespundă unor modificări ale aspectului ECG. După administrarea cronică a 80 mg de trei ori pe zi la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară nu au fost raportate efecte clinice relevante care să corespundă unor modificări ale aspectului ECG.

Într-un studiu referitor la efectele hemodinamice ale unei doze orale unice de 100 mg sildenafil efectuat la 14 pacienți cu boală coronariană severă (stenoză care afectează > 70 % din lumenul a cel puțin unei artere coronare), tensiunile arteriale medii sistolică și diastolică în condiții de repaus au scăzut cu 7 % și, respectiv, cu 6 % față de valorile inițiale. Tensiunea arterială pulmonară medie sistolică a scăzut cu 9 %. S-a demonstrat că sildenafil nu influențează debitul cardiac și nu afectează fluxul sanguin în arterele coronare stenozate.

La unii subiecți examinați pe baza testului Farnsworth–Munsell cu 100 nuanțe de culoare la 1 oră după administrarea unei doze de 100 mg, au fost observate diferențe ușoare și tranzitorii în perceperea culorilor (albastru/verde), efecte care au dispărut după 2 ore de la administrarea dozei. Mecanismul postulat al acestei modificări în perceperea culorilor este corelat cu inhibarea PDE6 care este implicată în cascada fototransducției retiniene. Sildenafil nu are niciun efect asupra acuității vizuale sau asupra sensibilității vizuale de contrast. Într-un studiu clinic controlat cu placebo efectuat la un număr mic de pacienți cu diagnostic de degenerescență maculară apărută la vârstă mică (n = 9), sildenafil (doză unică, 100 mg) nu a determinat modificări semnificative ale testelor vizuale (acuitatea vizuală, grila Amsler, testul pentru discriminarea culorilor efectuat cu ajutorul simulării luminilor semaforului, perimetrul Humphrey și fotostresul).

КОПІЯ ВІРНА

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea la pacienți adulți cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP)

A fost realizat un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo la 278 pacienți cu hipertensiune pulmonară primară, hipertensiune arterială pulmonară asociată cu boli ale țesutului conjunctiv și hipertensiune arterială pulmonară secundară reparării chirurgicale a leziunilor cardiace congenitale. Pacienții au fost randomizați în 4 grupuri de tratament: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg sau sildenafil 80 mg, de trei ori pe zi. Dintre cei 278 pacienți randomizați, la 277 pacienți s-a administrat cel puțin 1 doză din medicamentul investigat. Populația studiată a constat din 68 (25 %) bărbați și 209 (75 %) femei, cu media de vârstă de 49 ani (interval: 18-81 ani) și cu valori inițiale ale testului distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute cuprinse între 100 m și 450 m, inclusiv (media: 344 m). 175 pacienți (63 %) incluși au fost diagnosticați cu hipertensiune pulmonară primară, 84 (30 %) cu hipertensiune arterială pulmonară asociată cu boli ale țesutului conjunctiv și 18 (7 %) cu hipertensiune arterială pulmonară secundară reparării chirurgicale ale leziunilor cardiace congenitale. Majoritatea pacienților a fost diagnosticată cu hipertensiune arterială pulmonară clasa funcțională OMS II (107/277, 39 %) sau III (160/277, 58 %), cu o valoare medie a distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute de 378 m și, respectiv, de 326 m; doar câțiva pacienți au fost diagnosticați inițial cu hipertensiune arterială de clasă funcțională I (1/277, 0,4 %) sau IV (9/277, 3 %). Pacienții cu fracția de ejeție a ventriculului stâng < 45 % sau cu fracție ventriculară stângă scurtată < 0,2 % nu au fost cuprinși în studiu.

Sildenafil (sau placebo) a fost administrat pacienților cu tratament de fond, care a inclus o asociere de anticoagulante, digoxină, blocanți ai canalelor de calciu, diuretice sau oxigen. Nu a fost permisă utilizarea prostaciclinoi, analogilor prostaciclinelor și antagoniștilor receptorilor de endotelină ca tratament asociat și, de asemenea, nici suplimentarea cu arginină. Pacienți la care tratamentul inițial cu bosentan a înregistrat un eșec au fost excluși din studiu.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității în studiu a fost modificarea rezultatelor testului distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute de la valorile inițiale până la cele observate în a 12-a săptămână de tratament. A fost observată o creștere semnificativă a valorilor testului distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute la toate cele 3 grupe la care s-a administrat sildenafil față de grupul la care s-a administrat placebo. Creșterile corectate placebo ale valorilor testului distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute au fost de 45 m ($p < 0,0001$), de 46 m ($p < 0,0001$) și de 50 m ($p < 0,0001$) în cazul dozelor de sildenafil de 20 mg, 40 mg și respectiv 80 mg de trei ori pe zi. Nu au fost observate diferențe semnificative între efectele diferitelor doze. Pentru pacienții cu o valoare inițială a testului distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute < 325 m, a fost observată o eficacitate îmbunătățită la doze mai mari (ameliorări corectate placebo de 58 metri, 65 metri și 87 metri pentru doze 20 mg, 40 mg și respectiv 80 mg de trei ori pe zi).

Când s-a făcut analiza pe baza claselor funcționale OMS, la grupul tratat cu 20 mg s-a observat o creștere semnificativă statistic a valorii testului distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute. Pentru clasa II și clasa III, creșterile observate după corecția cu placebo, au fost de 49 metri ($p = 0,0007$) și respectiv, de 45 metri ($p = 0,0031$).

Îmbunătățirea rezultatelor testului distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute a fost evidentă după 4 săptămâni de tratament, acest efect fiind menținut la 8 și la 12 săptămâni. În cadrul subgrupurilor rezultatele au fost în general în concordanță cu etiologia (hipertensiune pulmonară primară și hipertensiune arterială pulmonară asociată cu boli ale țesutului conjunctiv), clasa funcțională OMS, sex, rasă, localizare, media tensiunii arteriale pulmonare și indicele rezistenței vasculare pulmonare.

Toți pacienții care au utilizat oricare dintre dozele de sildenafil administrate au prezentat reduceri semnificative statistic ale tensiunii arteriale pulmonare medii (TAPm) și rezistenței vasculare pulmonare (RVP) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo. Efectele corectate placebo pentru TAPm au fost de -2,7 mmHg ($p = 0,04$), -3,0 mmHg ($p = 0,01$) și -5,1 mmHg ($p < 0,0001$) pentru sildenafil administrat în doze de 20 mg, 40 mg și respectiv 80 mg de trei ori pe zi. Efectele corectate placebo pentru RVP au fost de -178 dyne.sec/cm⁵ ($p = 0,0051$), -195 dyne.sec/cm⁵ ($p = 0,001$) și -215 dyne.sec/cm⁵ ($p = 0,0001$) pentru dozele de 20 mg, 40 mg și respectiv 80 mg de trei ori pe zi.

($p=0,0017$) și $-320 \text{ dyne} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ ($p<0,0001$) pentru sildenafilul administrat în doze de 20 mg, 40 mg și respectiv 80 mg de trei ori pe zi. Scăderea procentuală a RVP la 12 săptămâni pentru administrare de sildenafil 20 mg, 40 mg și 80 mg de trei ori pe zi (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) a fost proporțional mai mare decât scăderea rezistenței vasculare sistemice (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Nu este cunoscut efectul sildenafilului asupra mortalității.

Un procent mai mare de pacienți pe fiecare dintre grupurile de doze de sildenafil administrate (adică 28 %, 36 % și 42 % din pacienții cărora li s-a administrat sildenafil în doze de 20 mg, 40 mg și respectiv 80 mg de trei ori pe zi) au indicat o îmbunătățire de cel puțin o clasă funcțională OMS la săptămâna 12 în comparație cu grupul la care s-a administrat placebo (7%). Riscurile relative corespunzătoare au fost 2,92 ($p=0,0087$), 4,32 ($p=0,0004$) și 5,75 ($p<0,0001$).

Date privind supraviețuirea pe termen lung la pacienți netratați anterior

Pacienții înrolați în studiul pivot au fost eligibili pentru a fi incluși în studiul de extensie, deschis, pe termen lung. După 3 ani, la 87% dintre pacienți li se administra doza de 80 mg de trei ori pe zi. Un total de 207 pacienți au fost tratați cu sildenafil în studiul pivot și situația supraviețuirii lor pe termen lung a fost analizat pentru o perioadă de minimum 3 ani. În această populație, estimările Kaplan-Meier de supraviețuire la 1, 2 și 3 ani au fost 96 %, 91 % și respectiv, 82 %. Supraviețuirea la 1, 2 și 3 ani la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară clasa II, conform clasificării OMS la includerea în studiu, a fost de 99 %, 91 % și respectiv 84 %, iar la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară clasa III, conform clasificării OMS la includerea în studiu a fost de 94 %, 90 % și respectiv, 81 %.

Eficacitatea la pacienți adulți cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP) (în cazul utilizării în asociere cu epoprostenol)

S-a realizat un studiu randomizat, dublu-orb, controlat placebo la 267 pacienți cu HAP și care au fost stabiliizați cu epoprostenol administrat pe cale intravenoasă. Pacienții cu HAP au inclus pacienți cu Hipertensiune Arterială Pulmonară Primară (212/267, 79 %) și pacienți cu HAP asociată cu boli ale țesutului conjunctiv (55/267, 21 %). Cei mai mulți pacienți s-au încadrat în Clasa funcțională II (68/267, 26 %) sau III (157/267, 66 %) conform clasificării OMS; mai puțini pacienți s-au încadrat în Clasele funcționale I (3/267, 1 %) sau IV (16/267, 6 %) la momentul evaluării inițiale; pentru câțiva pacienți (5/267, 2 %) Clasa funcțională conform clasificării OMS nu a fost cunoscută. Pacienților li s-a administrat randomizat placebo sau sildenafil (ajustare cu doză fixă a dozelor începând de la 20 mg, la 40 mg apoi 80 mg de trei ori pe zi, în funcție de tolerabilitate) în asociere cu epoprostenol administrat pe cale intravenoasă.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității în studiu a fost modificarea rezultatelor testului distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute de la valorile inițiale până la cele observate în a 16-a săptămână de tratament. S-a observat un beneficiu clinic semnificativ al sildenafilului comparativ cu placebo în cadrul testului distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute. S-a observat o creștere medie corectată, a distanței parcurse prin mers, de 26 m în favoarea sildenafilului (ÎI 95 %: 10,8, 41,2) ($p = 0,0009$). În cazul pacienților la care inițial, distanța parcursă prin mers a fost ≥ 325 metri, rezultatul tratamentului a fost o creștere de 38,4 m a distanței parcurse în favoarea sildenafilului; în cazul pacienților la care inițial, distanța parcursă prin mers a fost < 325 metri, rezultatul tratamentului a fost o creștere de 2,3 metri a distanței parcurse în favoarea placebo. În cazul pacienților cu HAP primară, rezultatul tratamentului a fost o creștere de 31,1 metri comparativ cu o creștere de 7,7 metri observată la pacienții cu HAP asociată cu boli ale țesutului conjunctiv. Diferența între rezultatele observate în cadrul acestor subgrupuri randomizate ar fi posibil să apară întâmplător ținând cont de numărul limitat de subiecți incluși în studiu.

Pacienții cărora li s-a administrat sildenafil au obținut o reducere semnificativă statistic a tensiunii arteriale pulmonare medii (mPAP) în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo. S-a observat un rezultat mediu al tratamentului corectat pentru placebo de $-3,9 \text{ mmHg}$ în favoarea sildenafil (ÎI 95 %: $-5,7, -2,1$) ($p = 0,00003$). Un criteriu final de evaluare secundar a fost timpul scurs până la agravarea clinică, definit ca intervalul de timp de la randomizare până la primul eveniment de agravare clinică (deces, transplant pulmonar, inițierea terapiei cu bosentan sau deteriorare clinică ce necesită o modificare în terapia cu epoprostenol). Tratamentul cu sildenafil a întârziat în mod

semnificativ timpul scurs până la agravarea clinică a HAP, comparativ cu placebo ($p = 0,0074$). 23 pacienți din grupul placebo (17,6 %) au prezentat evenimente de agravare clinică în comparație cu 8 pacienți din grupul tratat cu sildenafil (6,0 %).

Date privind supraviețuirea pe termen lung în studiul privind tratamentul de fond cu epoprostenol

Pacienții înrolați în studiul cu privire la asocierea la epoprostenol au fost eligibili pentru a fi incluși în studiul de extensie, deschis, pe termen lung. După 3 ani, la 68% dintre pacienți li s-a administrat doza de 80 mg de trei ori pe zi. Un total de 134 pacienți au fost tratați cu sildenafil în studiul inițial, iar situația supraviețuirii lor pe termen lung a fost analizată pentru o perioadă de minimum 3 ani. În această populație, estimările Kaplan-Meier de supraviețuire la 1, 2 și 3 ani a fost 92 %, 81 % și respectiv, 74 %.

Eficacitatea și siguranța la pacienții adulți cu HAP (în tratamentul combinat cu bosentan)

A fost realizat un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, la 103 subiecți clinic stabili cu HAP (OMS CF II și III) aflați în tratament cu bosentan de cel puțin trei luni. Pacienții cu HAP au inclus pacienți cu HAP primară și pacienți cu HAP asociată cu boală de țesut conjunctiv. Pacienții au fost randomizați pentru tratament cu placebo sau cu sildenafil (20 mg de trei ori pe zi) în asociere cu bosentan (62,5-125 mg de două ori pe zi). Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost modificarea valorii DM6M în săptămâna 12 față de momentul inițial. Rezultatele au indicat că nu există o diferență semnificativă în modificarea medie a valorii DM6M față de momentul de referință între sildenafil (20 mg de trei ori pe zi) și placebo (13,62 m (95% ÎI: -3,89 la 31,12) și respectiv 14,08 m (95% ÎI: -1,78 la 29,95)).

Diferențe între valorile DM6M au fost observate între pacienții cu HAP primară și HAP asociată cu boală de țesut conjunctiv. În cazul subiecților cu HAP primară (67 subiecți), modificările medii față de momentul de referință au fost de 26,39 m (95% ÎI: 10,70 la 42,08) pentru grupul tratat cu sildenafil, respectiv 11,84 m (95% ÎI: -8,83 la 32,52) pentru grupul tratat cu placebo. Cu toate acestea, în cazul subiecților cu HAP asociată cu boală de țesut conjunctiv (36 subiecți) modificările medii față de momentul inițial au fost de -18,32 m (95% ÎI: -65,66 la 29,02) pentru grupul tratat cu sildenafil și respectiv 17,50 m (95% ÎI: -9,41 la 44,41) pentru grupul tratat cu placebo.

În general, reacțiile adverse au fost similare la cele două grupuri de tratament (sildenafil și bosentan comparativ cu bosentan în monoterapie) și au fost consecvente cu profilul de siguranță cunoscut al sildenafilului utilizat în monoterapie (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Efecte asupra mortalității la adulți cu HAP

Un studiu pentru investigarea efectelor diferitelor valori ale dozei de sildenafil asupra mortalității la adulții cu HAP a fost efectuat după observarea unui risc de mortalitate mai mare la copiii și adolescenții tratați o doză mai mare de sildenafil, administrată de trei ori pe zi, pe baza greutății corporale, comparativ cu cei care luau o doză mai redusă în studiul clinic de extensie de lungă durată la copii și adolescenți (vezi mai jos Copii și adolescenți – Hipertensiune arterială pulmonară – Date obținute din extensia de lungă durată).

Studiul a fost unul randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele și a inclus 385 de adulți cu HAP. Pacienții au fost repartizați în mod aleatoriu 1:1:1 într-unul din grupurile cu administrare de doze cu trei valori diferite (doza de 5 mg de trei ori pe zi (de 4 ori mai mică decât doza recomandată), doza de 20 mg de trei ori pe zi (doza recomandată) și doza de 80 mg de trei ori pe zi (de 4 ori doza recomandată)). În total, majoritatea subiecților nu mai utilizaseră anterior tratament specific pentru HAP (83,4%). Pentru majoritatea subiecților, etiologia HAP a fost idiopatică (71,7%). Cea mai frecventă clasă funcțională OMS a fost clasa III (57,7% dintre subiecți). Toate cele trei grupuri de tratament au fost echilibrate optim referitor la caracteristicile demografice ale antecedentelor stratificate la momentul inițial cu privire la tratamentul HAP și la etiologia HAP, precum și la categoriile claselor funcționale OMS.

Ratele de mortalitate au fost 26,4% ($n=34$) pentru doza de 5 mg de trei ori pe zi, 19,5% ($n=25$) pentru doza de 20 mg de trei ori pe zi și 14,8% ($n=19$) pentru doza de 80 mg de trei ori pe zi.

Copii și adolescenți

Hipertensiune arterială pulmonară

Un număr total de 234 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani au fost tratați într-un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, cu grup paralel placebo controlat, cu doze variabile. Subiecții (38 % bărbați și 62 % femei) aveau greutatea corporală ≤ 8 kg și prezentau hipertensiune pulmonară primară (HPP) [33 %], sau HAP secundară unei afecțiuni cardiace congenitale [sunt sistemico-pulmonar 37 %, intervenție chirurgicală 30 %]. În acest studiu clinic, 63 din 234 (27 %) pacienți aveau vârsta < 7 ani (doză mică de sildenafil = 2, doză medie de sildenafil = 17, doză mare de sildenafil = 28, placebo = 16) și 171 din 234 (73 %) pacienți aveau vârsta de 7 ani sau mai mare (doză mică de sildenafil = 40, doză medie de sildenafil = 38, doză mare de sildenafil = 49, placebo = 44). La momentul inițial majoritatea subiecților erau în clasă funcțională OMS I (75/234, 32 %) sau II (120/234, 51 %); mai puțini pacienți erau în clasă III (35/234, 15 %) sau IV (1/234, 0,4 %); pentru câțiva pacienți (3/234, 1,3 %) nu a fost cunoscută clasa funcțională OMS.

Pacienții nu mai utilizaseră anterior tratament specific pentru HAP (pacienți naivi) iar utilizarea de prostaciline, analogi de prostaciline și antagoniști ai receptorilor de endotelină nu a fost permisă și nici utilizarea suplimentelor cu arginină, nitraților, blocanților alfa-adrenergice și inhibitorilor CYP450 3A4 potenți.

Obiectivul primar al studiului a fost evaluarea eficacității tratamentului cronic de 16 săptămâni cu sildenafil oral la pacienți pediatrici, în îmbunătățirea capacității de efort măsurate prin Testul Exercițiului Cardiopulmonar (CPET) la pacienții capabili din punct de vedere al dezvoltării să efectueze testul ($n = 115$). Obiectivele secundare au inclus monitorizare hemodinamică, evaluare simptomelor, clasa funcțională OMS, modificări ale tratamentului de fond și măsurarea calității vieții.

Subiecții au fost incluși în unul din trei grupuri de tratament cu sildenafil, în care s-a administrat sildenafil de trei ori pe zi în regim de doză mică (10 mg), doză medie (10-40 mg) sau doză mare (20- 80 mg) sau placebo. În cadrul unui grup, dozele efectiv administrate au depins de greutatea corporală (vezi pct. 4.8). Proportia de pacienți la care se administra medicație de susținere la momentul inițial (anticoagulante, digoxin, blocante ale canalelor de calcium diuretice și/sau oxigen) a fost asemănătoare pentru grupul de tratament combinat cu sildenafil (47,7 %) și grupul placebo (41,7 %).

Criteriul final principal a fost modificarea placebo-ajustată a valorii maxime a volumului de oxigen consumat (VO_2), de la momentul inițial până la săptămâna 16, măsurată prin testarea CPET în grupurile de doze combinate (Tabel 2). Un total de 106 din 234 (45 %) de pacienți au fost apti pentru evaluare prin CPET, fiind acei copii cu vârsta ≥ 7 ani, capabili din punct de vedere al dezvoltării să efectueze testul. Copiii cu vârsta < 7 ani (doze de sildenafil combinate = 47; placebo = 16) au fost evaluabili doar pentru criteriile finale secundare. La momentul inițial valorile maxime mediane ale volumului de oxigen consumat (VO_2) erau comparabile în cadrul grupurilor de tratament cu sildenafil (17,37 până la 18,03 ml/kg/min) și ușor mai mari pentru grupul placebo (20,02 ml/kg/min). Rezultatele analizei principale (grupurile de doze combinate față de placebo) nu au fost semnificative din punct de vedere statistic ($p = 0,056$) (vezi Tabel 2). Diferența estimată dintre doza medie de sildenafil și placebo a fost 11,33 % (Î 95 %: 1,72 până la 20,94) (vezi Tabel 2).

Tabel 2: Modificare procentuală față de momentul inițial, placebo ajustată, a valorii maxime a VO_2 , în funcție de grupul de tratament active

Grupul de tratament	Diferende tratamen	Interval de atament ament
Dozerval (n=24)	3,81	-6,11, 13,73
Doz11, 13, (n=26)	11,33	1,72, 20,94

Doz2, 20,	7,98	-1,64, 17,60
(n=27)		
Grupurile de doze	7,71	-0,19, 15,60
combinat	(p = 0,056)	
(n=77)		

n=29 pentru grupul placebo

Estimările au fost făcute pe baza analizei ANCOVA cu ajustări ale valorile maxime ale VO₂, etiologiei și categoriei de greutate la momentul inițial pentru covariabile

Îmbunătățirile asociate dozelor au fost observate în cazul indexului de rezistență vasculară pulmonară (IRVP) și presiunea arterială pulmonară medie (PAPm). În grupurile de tratament cu sildenafil în doză crescută și medie s-au înregistrat scăderi ale IRVP față de placebo, din 18 % (Î 95 %: 2 % până la 32 %) și respectiv 27 % (Î 95 %: 14 % până la 39 %), în timp ce în grupul de tratament cu doză scăzută nu s-a înregistrat nicio diferență semnificativă față de placebo (diferență de 2 %). În comparație cu placebo, în grupurile de tratament cu sildenafil în doză medie și crescută s-au înregistrat modificări ale PAPm față de momentul inițial de -3.5 mmHg (Î 95 %: -8,9, 1,9) și respectiv -7.3 mmHg (Î 95 %: -12,4, -2,1), în timp ce în grupul de tratament cu doză mică nu s-a înregistrat o diferență semnificativă față de placebo (diferență de 1,6 mmHg). Îmbunătățiri ale indicelui cardiac au fost observate în cazul tuturor celor trei grupuri de tratament cu sildenafil față de placebo, 10 % pentru grupul de tratament cu doză mică, 4 % pentru grupul de tratament cu doză medie și respectiv 15 % pentru grupul de tratament cu doză mare.

Îmbunătățiri semnificative de clasă funcțională au fost demonstrate doar la pacienții tratați cu doze mari de sildenafil în comparație cu placebo. Riscurile relative pentru grupurile de tratament cu sildenafil în doză mică, medie și mare comparativ cu placebo au fost de 0,6 (Î 95 %: 0,18, 2,01), 2,25 (Î 95 %: 0,75, 6,69) și respectiv 4,52 (Î 95 %: 1,56, 13,10).

Date obținute din extensia de lungă durată

Din cei 234 de copii tratați în studiul de scurtă durată controlat cu placebo, 220 de subiecți au fost incluși în extensia de lungă durată a studiului. Subiecții din grupul placebo în cadrul studiului de scurtă durată au fost redistribuiți aleatoriu în grupuri de tratament cu sildenafil; pacienții cu greutatea ≤ 20 kg au fost distribuiți în grupurile cu doză medie sau mare (1:1), în vreme ce subiecții cu greutatea > 20 kg au fost distribuiți în grupurile cu doză mică, medie sau mare (1:1:1). Din totalul de 229 de subiecți tratați cu sildenafil, 55 au fost incluși în grupul cu doză mică, 74 în grupul cu doză medie și respectiv 100 în grupul cu doză mare. Pe parcursul studiilor de scurtă și lungă durată, durata totală a tratamentului de la începutul studiului dublu-orb pentru subiecți individuali a fost cuprinsă între 3 și 3129 de zile. În funcție de grupul de tratament cu sildenafil, durata mediană a tratamentului cu sildenafil a fost de 1696 de zile (excluzând 5 subiecți cărora li s-a administrat placebo în studiul dublu-orb și care nu a fost tratați în extensia pe termen lung a studiului).

Estimările Kaplan-Meier cu privire la supraviețuirea după 3 ani la pacienți cu greutatea > 20kg la momentul inițial, au fost 94 %, 93 % și 85 % pentru grupurile de tratament cu doză mică, medie și respectiv mare; la pacienți cu greutatea ≤ 20kg la momentul inițial, estimările de supraviețuire au fost 94 % și 93 % pentru pacienții din grupurile de tratament cu doză medie și respectiv mare (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Pe parcursul desfășurării studiului, au fost raportate în total 42 de decese, în timpul tratamentului sau în cadrul etapei de urmărire a supraviețuirii. 37 de decese au survenit înaintea unei decizii a Comitetul de Monitorizare a Datelor de a trece subiecții la o doză mai mică, pe baza unui dezechilibru de mortalitate observat cu creșterea dozelor de sildenafil. Din totalul de 37 de decese, numărul (%) de decese a fost de 5/55 (9,1%) în grupul cu doză mică, 10/74 (13,5%) în grupul cu doză medie și respectiv de 22/100 (22%) în grupul cu doză mare. Ulterior, au mai fost raportate suplimentar 5 decese. Cauzele deceselor au fost legate de HAP. Nu trebuie utilizate doze mai mari decât cele recomandate în cazul copiilor și adolescenților cu HAP (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Valoarea maximă a VO₂ a fost evaluată după un an de la începerea studiului placebo controlat.

Dintre acei pacienți tratați cu sildenafil, capabili din punct de vedere al dezvoltării, să efectueze testul

CPET (testul Cardio Pulmonar), la 59/114 subiecți (52 %) nu s-a înregistrat nicio deteriorare a valorii maxime a VO_2 de la începutul tratamentului cu sildenafil. În mod asemănător, la evaluarea după 1 an, 191 din 229 pacienți (83 %) care primiseră sildenafil și-au menținut sau îmbunătățit clasa funcțională OMS.

Hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului

Un studiu randomizat, dublu-orb, cu două brațe, grup paralel, controlat cu placebo a fost realizat la 59 de nou-născuți cu hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului (PPHN) sau insuficiență respiratorie hipoxică (HRF) și cu risc de PPHN cu indice de oxigenare (OI) > 15 și < 60 . Obiectivul principal a fost evaluarea eficacității și siguranței IV sildenafil atunci când s-a adăugat la oxidul nitric inhalat (iNO) comparativ cu iNO în monoterapie.

Obiectivele co-primare au fost rata de eșec a tratamentului, definită ca necesitate de tratament suplimentar care vizează PPHN, necesitate de oxigenare cu membrană extracorporeală (ECMO) sau deces în timpul studiului; și timpul pentru tratamentul cu iNO după inițierea medicamentului de studiu IV pentru pacienții fără eșec de tratament. Diferența ratelor de eșec ale tratamentului nu a fost semnificativă statistic între cele două grupuri de tratament (27,6% și 20,0% în grupul iNO + IV sildenafil și, respectiv, grupul iNO + placebo). Pentru pacienții fără eșec de tratament, timpul mediu pentru tratamentul cu iNO după inițierea medicamentului de studiu IV a fost același, aproximativ 4,1 zile, pentru cele două grupuri de tratament.

Au fost raportate evenimente adverse emergente de tratament și evenimente adverse grave la 22 (75,9%) și 7 (24,1%) subiecți din grupul de tratament iNO + IV sildenafil, respectiv, și la 19 (63,3%) și 2 (6,7%) subiecți la grupul iNO + placebo, respectiv. Cele mai frecvent raportate evenimente adverse emergente ale tratamentului au fost hipotensiune (8 [27,6%] subiecți), hipokaliemie (7 [24,1%] subiecți), anemie și sindrom de retragere a medicamentului (4 [13,8%] subiecți) și bradicardie (3 [10,3%] subiecți) în grupul de tratament iNO + IV sildenafil și pneumotorax (4 [13,3%] subiecți), anemie, edem, hiperbilirubinemie, creșterea proteinei C-reactivă și hipotensiune arterială (3 [10,0%] subiecți) în grupul de tratament iNO + placebo. (vezi pct. 4.2).

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Sildenafil se absoarbe rapid. Concentrațiile plasmatice maxime observate după administrarea orală în condiții de repaus alimentar a unei doze, sunt atinse în decurs de 30–120 minute (mediana 60 minute). Valoarea medie a biodisponibilității absolute după administrare orală este de 41 % (în intervalul 25–63 %). După administrare orală de trei ori pe zi a sildenafilului, ASC și C_{max} cresc proporțional cu doza pentru intervalul de doze 20–40 mg. După administrarea orală a 80 mg de trei ori pe zi a fost observată o creștere a concentrației plasmatice de sildenafil la valori mai mari decât cele proporționale cu doza. La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară, biodisponibilitatea orală a sildenafilului după administrarea dozei de 80 mg de trei ori pe zi a fost în medie cu 43 % (IC 90%: 27–60 %) mai mare decât cea observată la dozele mai mici.

În cazul în care sildenafil este administrat odată cu alimentele, viteza de absorbție scade, cu o întârziere medie de 60 minute a T_{max} și o reducere medie de 29 % a C_{max} . Totuși, valoarea absorbției nu a fost afectată în mod semnificativ (ASC a scăzut cu 11 %).

Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru (V_{ss}) pentru sildenafil este de 105 l, indicând distribuția tisulară. După administrarea orală a dozei de 20 mg de trei ori pe zi, media concentrațiilor plasmatice totale maxime pentru sildenafil la starea de echilibru este de aproximativ 113 ng/ml. Sildenafilul și principalul său metabolit circulant, N–demetil sunt legați în proporție de aproximativ 96 % de proteinele plasmatice. Legarea de proteinele plasmatice este independentă de concentrațiile totale ale medicamentului.

Metabolizare

КОPIЯ ВІРНА

Sildenafil este metabolizat în principal de izoenzimele microzomale hepatice CYP3A4 (calea majoră) și CYP2C9 (calea minoră). Principalul metabolit circulant rezultă prin N-demetilarea sildenafilului. Acest metabolit are un profil de selectivitate pentru PDE similar cu al sildenafilului și o potență a activității *in vitro* pentru PDE5 de aproximativ 50 % din cel al medicamentului netransformat. Metabolitul N-demetil este metabolizat în continuare, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 4 ore. La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară, concentrațiile plasmatice ale acestui metabolit sunt de aproximativ 72 % din cele observate la sildenafil după administrarea a 20 mg de trei ori pe zi (contribuind deci la efectele farmacologice ale sildenafilului cu 36 %). Efectele consecutive asupra eficacității nu sunt cunoscute.

Eliminare

Clearance-ul corporal total al sildenafilului este de 41 l/oră, rezultând un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 3–5 ore. După administrare, fie orală, fie intravenoasă, sildenafilul este excretat sub formă de metaboliți predominant în materiile fecale (aproximativ 80 % din doza administrată oral) și într-o proporție mai mică în urină (aproximativ 13 % din doza administrată oral).

Profilul farmacocinetic la grupuri speciale de pacienți

Vârstnici

Voluntarii vârstnici sănătoși (65 ani sau peste) au prezentat un clearance redus al sildenafilului, observându-se creșteri de aproximativ 90 % ale concentrațiilor plasmatice ale sildenafilului și ale metabolitului activ N-demetil, comparativ cu cele observate la voluntarii sănătoși tineri (18–45 ani). Ca urmare a legării diferite de proteinele plasmatice în funcție de vârstă, creșterea concentrațiilor plasmatice ale sildenafilului liber a fost de aproximativ 40 %.

Insuficiență renală

După administrarea unei doze orale unice de 50 mg sildenafil la voluntarii cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei = 30–80 ml/min), profilul farmacocinetic al sildenafilului nu a fost modificat. La voluntarii cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), clearance-ul sildenafilului a fost scăzut, cu o creștere medie a ASC cu 100 % și a C_{max} cu 88 %, comparativ cu voluntarii de aceeași vârstă și fără insuficiență renală. În plus, valorile ASC și ale C_{max} pentru metabolitul N-demetil au fost crescute semnificativ, cu 200 %, respectiv cu 79 % la subiecții cu insuficiență renală severă comparativ cu subiecții cu funcție renală normală.

Insuficiență hepatică

La voluntarii cu ciroză hepatică ușoară până la moderată (Child–Pugh A și B) clearance-ul sildenafilului a fost scăzut, cu o creștere a ASC (85 %) și C_{max} (47 %), comparativ cu voluntarii de aceeași vârstă și fără insuficiență hepatică. În plus, valorile ASC și C_{max} ale metabolitului N-demetil au fost semnificativ crescute, cu 154 % și, respectiv, cu 87 %, la pacienții cu ciroză față de cei cu funcție hepatică normală. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, farmacocinetica sildenafilului nu a fost studiată.

Farmacocinetică populațională

La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară, concentrațiile medii la starea de echilibru plasmatic au fost cu 20–50 % mai mari pentru dozele investigate de 20–80 mg de trei ori pe zi, comparativ cu voluntarii sănătoși. Valoarea C_{min} a fost de două ori mai mare față de cea a voluntarilor sănătoși. Ambele rezultate sugerează un clearance mai mic și/sau o biodisponibilitate orală mai mare ale sildenafilului la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară față de cele ale voluntarilor sănătoși.

Copii și adolescenți

Analiza profilului farmacocinetic al sildenafilului la pacienții incluși în studiile clinice pediatrice, a arătat că greutatea corporală este un bun indicator al expunerii la medicament la copii. S-a estimat că valorile timpului de înjumătățire prin eliminare a concentrației plasmatice de sildenafil variază între 4,2 și 4,4 ore pentru o greutate corporală de 10 până la 70 kg, fără a se înregistra diferențe semnificative din punct de vedere clinic. C_{max} după administrarea orală a unei doze unice de 20 mg

КОПІЯ ВІРНА

de sildenafil a fost estimată la 49 ng/ml, 104 ng/ml și 165 ng/ml pentru pacienți cu greutatea corporală de 70 kg, 20 kg și respectiv 10 kg. C_{max} după administrarea orală a unei doze unice de 10 mg de sildenafil a fost estimată la 24 ng/ml, 53 ng/ml și 85 ng/ml pentru pacienți cu greutatea corporală de 70 kg, 20 kg și respectiv 10 kg. T_{max} estimat a fost de aproximativ 1 oră și a fost aproape independent de greutatea corporală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

La puii de șobolani cărora li s-a administrat pre- și postnatal doza de 60 mg/kg sildenafil, au fost observate o diminuare a dimensiunilor și greutatea în ziua 1 și o scădere a supraviețuirii cu 4 zile, la expuneri de aproximativ 5 ori mai mari decât cele asociate dozei de 20 mg de trei ori pe zi la om. Efectele adverse apărute în studiile non-clinice au fost observate la expuneri considerate a fi în exces suficient de mari față de expunerea maximă la om, demonstrând o relevanță redusă pentru practica clinică.

Nu au existat alte reacții adverse în studiile non-clinice la animale la nivele de expunere similare celor clinice care sa nu fi fost observate în studiile clinice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină
Hidrogenofosfat de calciu
Croscarmeloză sodică
Hipromeloză 2910 (E464)
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză 2910 (E464)
Dioxid de titan (E171)
Lactoză monohidrat
Triacetină

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

Comprimate: 5 ani

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din PVC/Al conținând 90 de comprimate și 300 de comprimate.

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.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale privind eliminarea.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 noiembrie 2016
Data ultimei reînnoiri: 27 august 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA I**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA****КОПІЯ ВІРНА**

Положаєнко І.І.



1. IME ZDRAVILA

Granpidam 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg sildenafila v obliki sildenafilijevega citrata. Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje tudi 0,2 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Zdravljenje odraslih bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo v II. in III. funkcijskem razredu po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za izboljšanje sposobnosti za telesno obremenitev. Učinkovitost je dokazana pri primarni pljučni hipertenziji in pljučni hipertenziji, ki je povezana z boleznijo vezivnega tkiva.

Pediatrična populacija

Zdravljenje pediatričnih bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo, starih od 1 leta do 17 let. Učinkovitost v smislu izboljšanja zmožnosti prenašanja napora oziroma pljučne hemodinamike se je pokazala pri primarni pljučni hipertenziji in pljučni hipertenziji, povezani s prirojenim obolenjem srca (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme uvesti in nadzorovati le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem pljučne arterijske hipertenzije. Če se klinično stanje kljub zdravljenju z zdravilom Granpidam poslabša, je treba pretehtati druge možnosti zdravljenja.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek je 20 mg trikrat na dan. Zdravniki naj bolnikom svetujejo, da v primeru, da pozabijo vzeti zdravilo Granpidam, vzamejo odmerek takoj, ko je možno in nato nadaljujejo z normalnim odmerkom. Bolniki naj v primeru pozabljenega odmerka ne vzamejo dvojnega odmerka.

Pediatrična populacija (od 1 leta do 17 let)

Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike med 1. in 17. letom starosti in telesno maso ≤ 20 kg je 10 mg trikrat na dan, za bolnike s telesno maso > 20 kg pa 20 mg trikrat na dan. Pri pediatričnih bolnikih s PAH se ne sme uporabljati odmerkov, večjih od priporočenih (glejte tudi poglavji 4.4 in

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

5.1). 20 mg tablet se ne sme uporabiti pri odmerjanju 10 mg trikrat na dan pri mlajših bolnikih. Za uporabo pri bolnikih s telesno maso ≤ 20 kg in pri drugih mlajših bolnikih, ki ne morejo pogoltniti tablet, so na voljo druge farmacevtske oblike.

Bolniki, ki uporabljajo druga zdravila

Na splošno je treba vsako prilagoditev odmerka izvesti šele po natančni oceni koristi in tveganja. O zmanjšanju odmerka na 20 mg dvakrat na dan je treba razmisliti pri bolnikih, ki dobijo sildenafil in že prejemajo zaviralce CYP3A4, npr. eritromicin ali sakvinavir. Zmanjšanje odmerka na 20 mg enkrat na dan je priporočljivo v primeru sočasne uporabe z močnejšimi zaviralci CYP3A4, npr. s klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom. Za uporabo sildenafil skupaj z najmočnejšimi zaviralci encima CYP3A4 glejte poglavje 4.3. Morebiti bo potrebna prilagoditev odmerka sildenafil med sočasno uporabo z induktorji CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati. Klinična učinkovitost, merjena s prehojeno razdaljo v 6 minutah, je pri starejših bolnikih lahko manjša.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic – tudi pri tistih s hudo okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) – na začetku zdravljenja odmerka ni treba prilagoditi. Le če bolnik zdravljenja ne prenaša dobro, je treba po natančni oceni koristi in tveganj razmisliti o zmanjšanju odmerka na 20 mg dvakrat na dan.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter (razred A in B po Child-Pughu) na začetku zdravljenja odmerka ni treba prilagoditi. Le če bolnik zdravljenja ne prenaša dobro, je treba po natančni oceni koristi in tveganj razmisliti o zmanjšanju odmerka na 20 mg dvakrat na dan.

Zdravilo Granpidam je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija (otroci, mlajši od 1 leta in novorojenčki)

Pri novorojenčkih s persistentno pljučno hipertenzijo se sildenafil ne sme uporabljati izven obsega odobrenih indikacij, saj je tveganje zdravljenja večje od koristi (glejte poglavje 5.1). Varnost in učinkovitost zdravila sildenafil pri drugih stanjih pri otrocih, mlajših od 1 leta, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Prekinitev zdravljenja

Omejeni podatki kažejo, da nenadne prekinitve uporabe zdravila sildenafil spremlja povratno poslabšanje pljučne arterijske hipertenzije. Da pa bi preprečili nenadno klinično poslabšanje med prekinitvijo, je odmerek treba zmanjševati postopoma. Med obdobjem ukinjanja zdravila je priporočljiv intenzivnejši nadzor.

Način uporabe

Zdravilo Granpidam je le za peroralno uporabo. Tablete naj se vzame približno 6 do 8 ur narazen, z ali brez hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Sočasna uporaba z donorji dušikovega oksida (npr. z amilnitritom) ali nitrati v kakršnikoli obliki zaradi hipotenzivnih učinkov nitratov (glejte poglavje 5.1).

Sočasno dajanje zaviralcev PDE5, vključno s sildenafilom, skupaj s stimulatorji gvanilat-ciklaze, kot je riociguat, je kontraindicirano, saj lahko privede do simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

КОПИЯ ВЕРНА

Kombinacija z najmočnejšimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, ritonavirjem) (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION), ne glede na to ali je ta dogodek bil povezan s predhodnim jemanjem zaviralcev PDE5 ali ne (glejte poglavje 4.4).

Ker varnost sildenafilu ni raziskana v naslednjih podskupinah bolnikov, je uporaba sildenafilu pri le-teh kontraindicirana:

- s hudo okvaro jeter,
- z anamnezo o nedavni možganski kapi ali miokardnem infarktu,
- s hudo hipotenzijo (krvni tlak < 90/50 mmHg) ob uvedbi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinkovitost zdravila sildenafilu ni ugotovljena pri bolnikih s hudo pljučno arterijsko hipertenzijo (funkcijski razred IV). Če se klinično stanje poslabša, je treba razmisliti o uporabi zdravil, ki pridejo v poštev v hudi fazi bolezni (npr. epoprostenol) (glejte poglavje 4.2). Razmerje med koristjo in tveganjem sildenafilu ni bilo preverjeno pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo v funkcijskem razredu I po SZO.

Študije s sildenafilom so izvedli pri oblikah pljučne arterijske hipertenzije, ki je bila sorodna primarni (idiopatski), povezana z boleznimi vezivnega tkiva ali sorodna oblikam PAH, povezanim s prirojenim srčnim obolenjem (glejte poglavje 5.1). Uporaba sildenafilu pri drugih oblikah PAH ni priporočljiva.

V dolgoročni razširjeni pediatrični študiji so pri bolnikih, ki so prejeli odmerke, višje od priporočenih, opazili povečano število smrtnih primerov. Zato se odmerkov, večjih od priporočenih, pri pediatričnih bolnikih s PAH ne sme uporabljati (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.1).

Retinitis pigmentosa

Varnost sildenafilu ni raziskana pri bolnikih z znanimi dednimi degenerativnimi boleznimi mrežnice, npr. pri *retinitis pigmentosa* (manjši del teh bolnikov ima genetsko motnjo mrežničnih fosfodiesteraz), zato uporaba sildenafilu pri njih ni priporočljiva.

Vazodilatacijski učinki

Preden zdravnik predpiše sildenafilu, mora natančno razmisliti, ali bi blagi do zmerni vazodilatacijski učinki sildenafilu lahko imeli neželene posledice za bolnike z določenimi že obstoječimi boleznimi, npr. hipotenzijo, pomanjkanjem tekočine, hudo obstrukcijo iztočnega dela levega prekata ali motnjami avtonomnega uravnavanja krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Srčnožilni dejavniki tveganja

V obdobju trženja so v časovni povezanosti s sildenafilom, uporabljenim za erektilno disfunkcijo pri moških, poročali o resnih kardiovaskularnih dogodkih, vključno z miokardnim infarktom, nestabilno angino pectoris, nenadno srčno smrtjo, ventrikularno aritmijo, cerebrovaskularno krvavitvijo, tranzitorno ishemično atako, hipertenzijo in hipotenzijo. Večina teh bolnikov (ne pa vsi) je imela že prej obstoječe kardiovaskularne dejavnike tveganja. Številni dogodki so se zgodili med ali kmalu po spolnem odnosu, nekaj dogodkov pa kmalu po uporabi sildenafilu, brez spolne dejavnosti. Ali so ti dogodki neposredno povezani s temi ali pa z drugimi dejavniki, ni mogoče ugotoviti.

Priapizem

Sildenafilu je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anatomskimi deformacijami penisa (npr. z angulacijo, kavernožno fibrozo ali Peyronijevo boleznijo) in pri bolnikih z določenimi boleznimi, ki povzročajo nagnjenost k priapizmu (npr. s srpastocelično anemijo, multiplim mielomom ali levkemijo).

V obdobju trženja so pri sildenafilu poročali o podaljšanih erekcijah in priapizmu. Če pride do erekcije, ki traja dlje kot 4 ure, naj bolnik takoj poišče zdravniško pomoč. Če priapizma ne zdravimo takoj, lahko pride do poškodbe tkiva penisa in stalne izgube spolne potence (glejte poglavje 4.8).

Vazookluzivne krize pri bolnikih z anemijo srpastih celic

Sildenafil se ne sme uporabljati pri bolnikih s pulmonarno hipertenzijo in spremljajočo anemijo srpastih celic. V klinični študiji so pri bolnikih, ki so prejemali sildenafil, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo, pogostejše poročali o primerih vazookluzivnih kriz, ki so zahtevale hospitalizacijo in, ki so vodile v predčasni zaključek študije.

Vizualni dogodki

V povezavi z jemanjem sildenafil in drugih zaviralcev PDE5 so spontano poročali o primerih okvar vida. V povezavi z jemanjem sildenafil in drugih zaviralcev PDE5 so spontano in med opazovalno študijo poročali o primerih nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije, redke bolezni (glejte poglavje 4.8). V primeru kakršnekoli nenadne okvare vida je treba zdravljenje nemudoma prekiniti ter razmisliti o alternativnem zdravljenju (glejte poglavje 4.3).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa

Sildenafil je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo antagonist receptorjev alfa, kajti takšna sočasna uporaba lahko pri občutljivih posameznikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.5). Da bo možnost za posturalno hipotenzijo čim manjša, morajo biti bolniki, zdravljeni z antagonistom alfa, pred uvedbo sildenafil hemodinamsko stabilni. Zdravniki morajo bolnikom svetovati, kako naj ravnaajo, če doživijo simptome posturalne hipotenzije.

Motnje strjevanja krvi

Študije s humanimi trombociti kažejo, da sildenafil stopnjuje antiagregacijski učinek natrijevega nitroprusida *in vitro*. Podatkov o varnosti uporabe sildenafil pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi ali z aktivno peptično razjedo ni. Zato smejo takšni bolniki sildenafil dobiti le po natančnem pretehtanju koristi in tveganj.

Antagonisti vitamina K

Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo lahko obstaja večje tveganje za krvavitev v primeru uvedbe zdravljenja s sildenafilom pri bolnikih, ki že uporabljajo antagonist vitamina K; to še zlasti velja za bolnike s pljučno arterijsko hipertenzijo, ki je posledica bolezni vezivnega tkiva.

Venookluzivna bolezen

Podatkov o sildenafilu pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo, povezano s pljučno venookluzivno boleznijo, ni. So pa pri uporabi pri takšnih bolnikih poročali o primerih smrtno nevarnega pljučnega edema ob uporabi vazodilatatorjev (predvsem prostaciklina). Če se med uporabo sildenafil pri bolnikih s pljučno hipertenzijo pojavijo znaki pljučnega edema, je zato treba razmisliti o možnosti spremljajoče venookluzivne bolezni.

Uporaba sildenafil z bosentanom

Učinkovitost sildenafil pri bolnikih, ki že prejemajo zdravljenje z bosentanom, ni bila zanesljivo dokazana (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Sočasna uporaba z drugimi zaviralci PDE5

Varnosti in učinkovitosti sildenafil, uporabljenega hkrati z drugimi zaviralci PDE5, vključno s kombinirano uporabo sildenafil za erektilno disfunkcijo, pri bolnikih s PAH niso raziskali, zato sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Informacije o pomožnih snoveh

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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

'brez natrija'. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na sildenafil

Študije in vitro

Presnova sildenafilu v glavnem poteka z izooblikama 3A4 (glavna pot) in 2C9 (manj pomembna pot) citokroma P450 (CYP). Zato lahko zaviralci teh izoenzimov očistek sildenafilu zmanjšajo, njihovi induktorji pa ga lahko povečajo. Za priporočila o odmerjanju glejte poglavji 4.2 in 4.3.

Študije in vivo

Ocenjena je bila sočasna uporaba peroralnega sildenafilu in intravenskega epoprostenola (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Učinkovitost in varnost sočasne uporabe sildenafilu in drugih zdravil za pljučno arterijsko hipertenzijo (npr. ambrisentana, iloprost) nista bili raziskani v nadzorovanih kliničnih študijah. Zato je v primeru sočasne uporabe potrebna previdnost.

Varnost in učinkovitost sildenafilu, uporabljenega hkrati z drugimi zaviralci PDE5, pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo nista raziskani (glejte poglavje 4.4).

Populacijska farmakokinetična analiza podatkov iz kliničnih študij pri pljučni arterijski hipertenziji je pokazala, da se očistek sildenafilu zmanjša in/ali se njegova peroralna biološka uporabnost poveča, če je uporabljen sočasno s substrati CYP3A4 ali kombinacijo substratov CYP3A4 in antagonistov beta. To so bili edini dejavniki, ki so pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo statistično značilno vplivali na farmakokinetiko sildenafilu. V primerjavi z bolniki, ki niso dobivali substratov CYP3A4 oz. substratov CYP3A4 in antagonistov beta, je bila izpostavljenost sildenafilu pri prejemnikih substratov CYP3A4 večja za 43 %, pri prejemnikih substratov CYP3A4 in antagonistov beta pa za 66 %. Izpostavljenost sildenafilu je bila ob odmerku 80 mg trikrat na dan 5-krat večja kot ob odmerku 20 mg trikrat na dan. Ta razpon koncentracij zajema povečanje izpostavljenosti sildenafilu, ki so jo opazili v specifično zasnovanih študijah interakcij z zaviralci CYP3A4 (razen najmočnejših zaviralcev CYP3A4, kot so ketokonazol, itraconazol, ritonavir).

Kaže, da induktorji CYP3A4 pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo močno vplivajo na farmakokinetiko sildenafilu. To je potrdila in vivo izvedena študija interakcij z induktorjem CYP3A4 bosentanom.

Sočasna uporaba bosentana (zmeren induktor CYP3A4, CYP2C9 in morda CYP2C19) v odmerku 125 mg dvakrat na dan in sildenafilu v odmerku 80 mg trikrat na dan (v stanju dinamičnega ravnovesja), 6 dni pri zdravih prostovoljcih je povzročila 63 % zmanjšanje AUC sildenafilu.

Populacijska farmakokinetična analiza podatkov o sildenafilu pri odraslih bolnikih s PAH iz kliničnih študij, vključno z 12-tedensko študijo za oceno učinkovitost in varnost peroralnega sildenafilu 20 mg trikrat na dan, kadar so ga dodajali stabilnemu odmerku bosentana (62,5–125 mg dvakrat na dan), je pokazala zmanjšanje izpostavljenosti sildenafilu ob sočasni uporabi z bosentanom, kar je podobno ugotovitvam pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Učinkovitost sildenafilu je treba natančno nadzirati pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo močne induktorje CYP3A4, npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, šentjanževko ali rifampicin.

Sočasna uporaba zaviralca proteaze HIV ritonavirja (zelo močan zaviralec P450) v stanju dinamičnega ravnovesja (500 mg dvakrat na dan) in sildenafilu (posamičen odmerek 100 mg) je povzročila 300 %, tj. 4-kratno, povečanje C_{max} sildenafilu in 1.000 %, tj. 11-kratno, povečanje AUC sildenafilu v plazmi. Po 24 urah je bila koncentracija sildenafilu v plazmi še vedno približno 200 ng/ml v primerjavi s približno 5 ng/ml v primeru, ko je bil sildenafil uporabljen sam. To se sklada z izrazitimi učinki ritonavirja na številne substrate P450. Glede na te farmakokinetične podatke je sočasna uporaba sildenafilu z ritonavirjem pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba zaviralca proteaze HIV sakvinavirja, ki zavira CYP3A4, v stanju dinamičnega

ravnovesja (1.200 mg trikrat na dan) in sildenafilu (posamičen odmerek 100 mg) je povzročila 140 % povečanje C_{max} sildenafilu in 210 % povečanje AUC sildenafilu. Sildenafil ni vplival na farmakokinetiko sakvinavirja. Za priporočila o odmerjanju glejte poglavje 4.2.

Ob uporabi posamičnega 100 mg odmerka sildenafilu hkrati z eritromicinom, zmernim zaviralcem CYP3A4, je v stanju dinamičnega ravnovesja (500 mg dvakrat na dan 5 dni) prišlo do 182 % povečanja sistemske izpostavljenosti (AUC) sildenafilu. Za priporočila o odmerjanju glejte poglavje 4.2. Pri zdravih moških prostovoljcih ni bilo opaziti učinkov azitromicina (3 dni po 500 mg na dan) na AUC, C_{max} , t_{max} , konstanto hitrosti eliminacije ali na poznejši razpolovni čas sildenafilu oz. njegovega glavnega presnovka v obtoku. Prilagajanje odmerka ni potrebno. Cimetidin (800 mg), zaviralec citokroma P450 in nespecifičen zaviralec CYP3A4, je ob sočasni uporabi s sildenafilom (50 mg) pri zdravih prostovoljcih povzročil 56 % povečanje koncentracije sildenafilu v plazmi. Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pri najmočnejših zaviralcih CYP3A4, npr. pri ketokonazolu in itraconazolu, bi lahko pričakovali učinke, podobne učinkom ritonavirja (glejte poglavje 4.3). Pričakovati je, da imajo zaviralci CYP3A4, kot so klaritromicin, telitromicin in nefazodon, učinek, ki je med učinkom ritonavirja in učinkom zaviralcev CYP3A4, kot so sakvinavir ali eritromicin; predpostavljajo sedemkratno povečanje izpostavljenosti. Zato je med uporabo zaviralcev CYP3A4 priporočljivo prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

Populacijska farmakokinetična analiza pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo je pokazala, da lahko sočasna uporaba antagonistov beta in substratov CYP3A4 v primerjavi z uporabo substratov CYP3A4 samih, dodatno poveča izpostavljenosti sildenafilu.

Sok grenivke šibko zavira presnovo s CYP3A4 v črevesni steni in lahko nekoliko poveča koncentracijo sildenafilu v plazmi. Prilagajanje odmerka ni potrebno, vendar pa hkratna uporaba soka grenivke in sildenafilu ni priporočljiva.

Posamični odmerki antacida (magnezijev hidroksid/aluminijev hidroksid) niso vplivali na biološko uporabnost sildenafilu.

Sočasna uporaba peroralnih kontraceptivov (30 µg etinilestradiola in 150 µg levonorgestrela) ni vplivala na farmakokinetiko sildenafilu.

Nikorandil je hibrid aktivatorja kalijevih kanalčkov in nitrata. Zaradi njegove nitratne komponente obstaja možnost za močnejše interakcije s sildenafilom (glejte poglavje 4.3).

Učinki sildenafilu na druga zdravila

Študije in vitro

Sildenafil je šibek zaviralec izoencimov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4 citokroma P450 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

O interakcijah sildenafilu z nespecifičnimi zaviralci fosfodiesteraze, kakršna sta teofilin ali dipiridamol, ni podatkov.

Študije in vivo

Med sočasno uporabo sildenafilu (50 mg) in tolbutamida (250 mg) ali varfarina (40 mg), ki se presnavljata s CYP2C9, ni bilo pomembnih interakcij.

Sildenafil ni pomembno vplival na izpostavljenost atorvastatinu (AUC se je povečala za 11 %), kar kaže, da nima klinično pomembnega vpliva na CYP3A4.

Med sildenafilom (posamičen odmerek 100 mg) in acenokumarolom niso opazili nobenih interakcij.

Sildenafil (50 mg) ni dodatno podaljšal časa krvavitve, podaljšane zaradi acetilsalicilne kisline (150 mg).

Sildenafil (50 mg) ni stopnjeval hipotenzivnih učinkov alkohola pri zdravih prostovoljcih, ki so imeli povprečno največjo koncentracijo alkohola v krvi 80 mg/dl.

V študiji pri zdravih prostovoljcih je sildenafil v stanju dinamičnega ravnovesja (80 mg trikrat na dan) povzročil 50 % povečanje AUC bosentana (125 mg dvakrat na dan). Populacijska farmakokinetična analiza podatkov iz študije pri odraslih bolnikih s PAH na osnovnem zdravljenju z bosentanom (62,5-125 mg dvakrat na dan) je pokazala povečanje (20 %; 95 % IZ: 9,8-30,8) AUC bosentana ob sočasni uporabi s sildenafilom v stanju dinamičnega ravnovesja (20 mg trikrat na dan). To povečanje je bilo manjše kot pri zdravih prostovoljcih, ki so bosentan uporabljali sočasno z 80 mg sildenafilom trikrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

V specifični interakcijski študiji, v kateri so hipertenzivni bolniki dobivali sildenafil (100 mg) sočasno z amlodipinom, se je sistolični krvni tlak v ležečem položaju dodatno znižal za 8 mmHg. Ustrezno dodatno znižanje diastoličnega krvnega tlaka v ležečem položaju je bilo 7 mmHg. To dodatno znižanje krvnega tlaka je bilo po velikosti podobno kot pri dajanju sildenafilu samega zdravim prostovoljcem.

V treh specifičnih študijah interakcij med zdravili so bolnikom z benigno hiperplazijo prostate (BPH), stabiliziranim na zdravljenju z doksazosinom, dali antagonist receptorjev alfa doksazosin (4 mg ali 8 mg) sočasno s sildenafilom (25 mg, 50 mg oz. 100 mg). V teh študijskih populacijah so opazili povprečno dodatno znižanje krvnega tlaka v ležečem položaju za 7/7 mmHg, 9/5 mmHg oz. 8/4 mmHg ter dodatno znižanje krvnega tlaka v stoječem položaju za 6/6 mmHg, 11/4 mmHg in 4/5 mmHg. Ko so sildenafil in doksazosin sočasno uporabili pri bolnikih, stabiliziranih na zdravljenju z doksazosinom, so poročali o redkih primerih simptomatske posturalne hipotenzije. Ta poročila so obsegala omotico in vrtoglavico, ne pa sinkope. Sočasna uporaba sildenafilu pri bolnikih, ki dobivajo zdravljenje z antagonistom alfa, lahko pri občutljivih posameznikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

Sildenafil (v posamičnem odmerku 100 mg) ni vplival na farmakokinetiko zaviralca proteaze HIV sakvinavirja (ki je substrat/zaviralec CYP3A4) v stanju dinamičnega ravnovesja.

Znano je, da sildenafil učinkuje na pot dušikovega oksida/cGMP (glejte poglavje 5.1). S tem se sklada ugotovitev, da sildenafil okrepi hipotenzivno delovanje nitratov, zato je njegova sočasna uporaba z donorji dušikovega oksida ali nitrati v kakršnikoli obliki kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Riociguat: Predklinične študije so pokazale dodaten učinek na sistemsko zniževanje krvnega tlaka ob kombiniranju zaviralcev PDE5 z riociguatom. V kliničnih študijah so za riociguat dokazali, da povečuje hipotenzijske učinke zaviralcev PDE5. V proučevani populaciji niso odkrili dokazov o ugodnem kliničnem učinku kombinacije zdravil. Sočasna uporaba riociguata z zaviralci PDE5, vključno s sildenafilom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sildenafil nima klinično pomembnega vpliva na koncentracijo peroralnih kontraceptivov (30 µg etinilestradiola in 150 µg levonorgestrela) v plazmi.

Dodatek enkratnega odmerka sildenafilu sakubitrilu/valsartanu v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s hipertenzijo je bil povezan s pomembno večjim znižanjem krvnega tlaka v primerjavi z dajanjem samega sakubitriila/valsartana. Zato je v primeru uvedbe zdravljenja s sildenafilom pri bolnikih, ki se zdravijo s sakubitriilom/valsartanom, potrebna previdnost.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi in kontracepcija pri moških in ženskah

Zaradi nezadostnih podatkov o učinkih sildenafila pri nosečnicah, uporaba zdravila Granpidam ni priporočljiva pri ženskah v rodni dobi, razen v primeru, da uporabljajo tudi ustrezne ukrepe za preprečevanje nosečnosti.

Nosečnost

O uporabi sildenafila pri nosečnicah ni podatkov. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost in razvoj zarodka/plodu, pokazale pa so toksične učinke na postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Zaradi pomanjkanja podatkov zdravila Granpidam pri nosečnicah ne smete uporabljati, če to ni nujno potrebno.

Dojenje

Zadostnih in dobro nadzorovanih študij pri doječih materah niso izvajali. Podatki, pridobljeni pri eni doječi materi, kažejo, da se sildenafil in njegov aktivni presnovek N-dezmetil-sildenafil izločata v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah. Klinični podatki o neželenih učinkih pri dojenčkih niso na voljo, vendar ni pričakovati, da bi zaužite količine povzročile neželene učinke. Predpisovalci zdravila morajo skrbno oceniti klinično potrebo matere po sildenafilu in morebitne neželene učinke na dojenčka.

Plodnost

Neklinični podatki na podlagi običajnih študij plodnosti niso razkrili nobenih posebnih tveganj za ljudi (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Sildenafil ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

V kliničnih študijah s sildenafilom so poročali o omotici in spremembah vida, zato morajo biti bolniki pred vožnjo ali upravljanjem s stroji seznanjeni, kako lahko zdravilo Granpidam nanje vpliva.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V ključni, s placebom nadzorovani študiji sildenafila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, je skupno 207 bolnikov bilo randomiziranih in zdravljenih s sildenafilom v odmerkih 20 mg, 40 mg ali 80 mg trikrat na dan, 70 bolnikov pa je bilo randomiziranih na placebo. Zdravljenje je trajalo 12 tednov. Skupna pogostnost prekinitev je bila pri bolnikih, ki so prejeli sildenafil v odmerku 20 mg trikrat na dan 2,9 %, 40 mg trikrat na dan 3,0 % in 80 mg trikrat na dan 8,5 %, v primerjavi s placebom, kjer je znašala 2,9 %. Od 277 preiskovancev, ki so bili vključeni v ključno študijo, jih je bilo 259 vključenih v dolgoročno podaljšano študijo. Proučevali so odmerke do 80 mg trikrat na dan (4-kratni priporočeni odmerek 20 mg trikrat na dan) in po 3 letih je 87 % od 183 bolnikov v študiji prejelo sildenafil v odmerku 80 mg trikrat na dan.

V študiji, nadzorovani s placebom, v kateri so preučevali sildenafil kot dodatek intravenskemu epoprostenolu pri pljučni arterijski hipertenziji, je skupno 134 bolnikov dobivalo sildenafil (v fiksni titraciji najprej 20 mg, nato 40 mg in 80 mg trikrat na dan, kot so ga prenašali) in epoprostenol, 131 bolnikov pa placebo in epoprostenol. Zdravljenje je trajalo 16 tednov. Skupna pogostnost prekinitev zaradi neželenih učinkov je bila med bolniki, ki so dobivali sildenafil/epoprostenol, 5,2 % in pri tistih, ki so dobivali placebo/epoprostenol, 10,7 %. Novo opisani neželeni učinki, pogostejši v skupini, ki je dobivala sildenafil/epoprostenol, so bili očesna hiperemija, zamegljen vid, zamašenost nosu, nočno znojenje, bolečine v hrbtu in suha usta. Znani neželeni učinki glavobol, zardevanje, bolečine v udih in edemi so bili pogostejši pri bolnikih, ki so dobivali sildenafil/epoprostenol, kot pri tistih, ki so dobivali placebo/epoprostenol. Od preiskovancev, ki so dokončali začetno študijo, so jih 242 vključili v

dolgoročno podaljšano študijo. Prejemali so odmerke do 80 mg trikrat na dan in po 3 letih je 68 % od 133 bolnikov v študiji prejelo sildenafil v odmerku 80 mg trikrat na dan.

V teh dveh s placebom nadzorovanih študijah so bili neželeni učinki na splošno blagi do zmerni. Najpogostejše opisani neželeni učinki, ki so se pojavili (več ali enako 10 %) med uporabo sildenafil v primerjavi s placebom, so bili glavobol, zardevanje, dispepsija, driska in bolečine v okončinah.

V študiji ugotavljanja učinkov različnih odmerkov sildenafil so bili podatki o varnosti za sildenafil 20 mg trikrat na dan (priporočeni odmerek) in za sildenafil 80 mg trikrat na dan (4-krat večji odmerek od priporočenega) skladni z uveljavljenim varnostnim profilom sildenafil v prejšnjih študijah PAH pri odraslih.

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so se pojavili pri > 1 % bolnikov, zdravljenih s sildenafilom, ter so bili v ključni študiji oziroma v združenih podatkih iz obeh s placebom nadzorovanih študij pljučne arterijske hipertenzije ob odmerkih 20, 40 ali 80 mg trikrat na dan pogostejši pri jemanju sildenafil (razlika > 1 %), so prikazani v spodnji preglednici po organskem sistemu in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$) in neznana (ni mogoče oceniti iz podatkov, ki so na voljo). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Poročila iz izkušenj v obdobju trženja zdravila so navedena v ležeči pisavi.

Preglednica 1: Neželeni učinki iz s placebom nadzorovanih študij sildenafil pri PAH in izkušnje v obdobju trženja zdravila pri odraslih

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme (V.14.0)	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni pogosti	flegmona, gripa, bronhitis, sinuzitis, rinitis, gastroenteritis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema pogosti	anemija
Presnovne in prehranske motnje pogosti	zastajanje tekočine
Psihiatrične motnje pogosti	nespečnost, anksioznost
Bolezni živčevja zelo pogosti pogosti	glavobol migrena, tremor, parestezija, pekoč občutek, hipestezija
Očesne bolezni pogosti	mrežnična krvavitev, okvara vida, zamegljen vid, fotofobija, kromatopsija, cianopsija, draženje oči, očesna hiperemija
občasni neznana	ishemična optična nevropatija (NAION)*, zapora mrežnične vene*, izpad vidnega polja*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta pogosti neznana	
Žilne bolezni zmanjšanje ostrine vida, diplopija, nenormalni občutki v očesu <i>nearteritična anteriorna</i> zelo pogosti neznana	vertoglavica nenadna izguba sluha zardevanje hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	

pogosti
Bolezni prebavil
zelo pogosti
pogosti

Bolezni kože in podkožja
pogosti

epistaksa, kašelj, zamašenost nosu

diareja, dispepsija
gastritis, gastroezofagealna refluksna
bolezen, hemoroidi, napenjanje v
trebuhu, suha usta

alopecija, eritem, nočno znojenje

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme (V. 14.0)	Neželeni učinek
neznana	<i>izpuščaj</i>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
zelo pogosti	bolečine v okončinah
pogosti	mialgija, bolečine v hrbtu
Bolezni sečil	
občasni	hematurija
Motnje reprodukcije in dojk	
občasni	krvavitev iz penisa, hemospermija, ginekomastija <i>priapizem, močnejša erekcija</i>
neznana	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	pireksija

* O teh neželenih učinkih/reakcijah so poročali pri bolnikih, ki so sildenafil jemali za zdravljenje moške erektilne disfunkcije (MED).

Pediatrična populacija

V s placebom nadzorovani študiji sildenafila pri bolnikih, starih od 1 leta do 17 let, s pljučno arterijsko hipertenzijo, je skupno 174 bolnikov trikrat na dan prejelo bodisi majhen odmerek (10 mg pri bolnikih s telesno maso > 20 kg; noben bolnik s telesno maso ≤ 20 kg ni prejel majhnega odmerka), ali srednji odmerek (10 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 8-20 kg; 20 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 20-45 kg; 40 mg pri bolnikih s telesno maso > 45 kg), bodisi velik odmerek (20 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 8-20 kg; 40 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 20-45 kg; 80 mg pri bolnikih s telesno maso > 45 kg) sildenafila, 60 bolnikov pa je prejelo placebo.

Profil neželenih učinkov, ki so ga opazili v tej pediatrični študiji, je bil na splošno skladen s tistim, ki so ga opazili pri odraslih (glejte preglednico zgoraj). Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavljali (s pogostnostjo ≥ 1 %) pri bolnikih, zdravljenih s sildenafilom (vsi odmerki), in pri katerih je bila pogostnost pojavljanja > 1 % večja kot pri placebo, so bili pireksija, okužba zgornjega dela dihal (oba 11,5 %), bruhanje (10,9 %), močnejša erekcija (vključno s spontanimi erekcijami penisa pri bolnikih) (9,0 %), navzea, bronhitis (vsak 4,6 %), faringitis (4,0 %), rinoreja (3,4 %) in pljučnica ter rinitis (vsak 2,9 %).

Od 234 pediatričnih preiskovancev, ki so se zdravili v kratkoročni, s placebom nadzorovani študiji, jih je bilo 220 vključenih v dolgoročno podaljšano študijo. Preiskovanci, ki so se zdravili z zdravilno učinkovino sildenafil, so nadaljevali z enakim režimom zdravljenja, medtem ko so bili preiskovanci, ki so v kratkoročni študiji prejeli placebo, randomizirani v skupine, ki so se zdravile s sildenafilom.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali med kratko- in dolgoročno študijo, so bili na splošno podobni neželenim učinkom, opaženim v kratkoročni študiji. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri > 10 % od 229 preiskovancev, zdravljenih s sildenafilom (skupina z vsemi odmerki, vključno z 9 bolniki, ki niso nadaljevali v dolgoročno študijo), so bili okužba zgornjih dihal (31 %), glavobol (26 %), bruhanje (22 %), bronhitis (20 %), faringitis (18 %), pireksija (17 %), diareja (15 %), gripa in epistaksa (oba 12 %). Resnost večine teh neželenih učinkov je bila blaga do zmerna.

O resnih neželenih učinkih so poročali pri 94 (41 %) od 229 preiskovancev, ki so prejeli sildenafil. Od 94 preiskovancev, pri katerih so poročali o resnem neželenem učinku, je bilo 14/55 (25,5 %) preiskovancev iz skupine z majhnim odmerkom, 35/74 (47,3 %) iz skupine s srednjim odmerkom in 45/100 (45 %) iz skupine z velikim odmerkom. Najpogostejši resni neželeni učinki, ki so se pri bolnikih, ki so se zdravili s sildenafilom (vsi odmerki), pojavili s pogostnostjo ≥ 1 %, so bili pljučnica (7,4 %), srčno popuščanje, pljučna hipertenzija (oba 5,2 %), okužba zgornjih dihal (3,1 %), popuščanje desnega ventrikla, gastroenteritis (oba 2,6 %), sinkopa, bronhitis, bronhopneumonija.

pljučna arterijska hipertenzija (vsi 2,2 %), bolečina v prsnem košu, zobni karies (oba 1,7 %), kardiogeni šok, virusni gastroenteritis in okužba sečil (vsi 1,3 %).

Za naslednje resne neželene učinke menijo, da so povezani z zdravljenjem: enterokolitis, konvulzije, preobčutljivost, stridor, hipoksija, senzorinevralna gluhost in ventrikularna aritmija.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.**

4.9 Preveliko odmerjanje

V študijah posamičnega odmerka pri zdravih prostovoljcih so bile neželene reakcije pri odmerkih do 800 mg podobne tistim pri nižjih odmerkih, bile pa so pogostejše in izrazitejše. Uporabo posamičnih odmerkov 200 mg je spremljala večja incidenca neželenih reakcij (glavobola, zardevanja, omotice, dispepsije, zamašenega nosu in sprememb vida).

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti standardne podporne ukrepe. Ni pričakovati, da bi hemodializa pospešila očistek, ker je sildenafil v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi in se ne izloča v urinu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni sečil, zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije
Oznaka ATC: G04BE03

Mehanizem delovanja

Sildenafil je močan in selektiven zaviralec za ciklični gvanozinmonofosfat (cGMP) specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5). PDE5 je encim, odgovoren za razgradnjo cGMP; prisoten je v kavernožnem korpusu penisa, poleg tega pa tudi v pljučnem ožilju. Sildenafil torej zvišuje raven cGMP v gladkih mišičnih celicah pljučnega ožilja in tako povzroči njihovo sprostitvev. Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo lahko to povzroči vazodilatacijo v povirju pljučnih žil in v manjši meri vazodilatacijo v sistemske obtoke.

Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da je sildenafil selektiven za PDE5. Njegov učinek na PDE5 je močnejši od učinka na druge znane fosfodiesteraze. Za PDE5 je 10-krat bolj selektiven kot za PDE6, ki je vključena v fototransdukcijsko pot v mrežnici. Selektivnost je 80-kratna v primerjavi s PDE1 in prek 700-kratna v primerjavi s PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 in 11. Selektivnost sildenafila je za PDE5 več kot 4.000-krat večja kakor za PDE3 – za cAMP specifično izoobliko fosfodiesteraze, ki sodeluje pri nadzoru krčljivosti srca.

Sildenafil blago in prehodno zniža sistemski krvni tlak, kar večinoma nima kliničnih posledic. Po kroničnem odmerjanju 80 mg trikrat na dan pri bolnikih s sistemsko hipertenzijo je bila povprečna sprememba sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z izhodiščem znižanje za 9,4 mmHg, diastoličnega pa znižanje za 9,1 mmHg. Po kroničnem odmerjanju 80 mg trikrat na dan pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo so opazili manjše učinke na znižanje krvnega tlaka (znižanje sistoličnega in diastoličnega tlaka za 2 mmHg). Ob priporočenem odmerku 20 mg trikrat na dan niso opazili znižanja sistoličnega ali diastoličnega tlaka.

Posamičen peroralni odmerek sildenafila do 100 mg pri zdravih prostovoljcih ni povzročil klinično pomembnih sprememb EKG-ja. Po kroničnem odmerjanju 80 mg trikrat na dan pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo niso poročali o klinično pomembnih učinkih na EKG.

КОПИЯ ВЕРНА

V študiji hemodinamskih učinkov posamičnega 100 mg peroralnega odmerka sildenafila pri 14 bolnikih s hudo boleznijo koronarnih arterij (> 70 % stenoza vsaj ene koronarne arterije) se je povprečni sistolični tlak v mirovanju v primerjavi z izhodiščem znižal za 7 %, povprečni diastolični v mirovanju pa za 6 %. Povprečni pljučni sistolični krvni tlak se je znižal za 9 %. Sildenafil ni vplival na minutni volumen srca in ni poslabšal pretoka krvi skozi stenotične koronarne arterije.

Pri nekaterih preiskovancih so s Farnsworth-Munsellovim testom s 100 barvnimi odtenki 1 uro po 100 mg odmerku ugotovili blage in prehodne spremembe razločevanja barv (modra/zelena); 2 uri po odmerku ta učinek ni bil več opazen. Domnevni mehanizem spremenjenega razločevanja barv je povezan z zavrtjem PDE6, ki sodeluje pri fototransdukcijski kaskadi v mrežnici. Sildenafil ne vpliva na ostrino vida ali razločevanje kontrasta. V majhni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s potrjeno zgodnjo starostno degeneracijo makule ($n = 9$) sildenafil v enkratnem 100 mg odmerku ni povzročil pomembnih sprememb na opravljenih preiskavah vida (ostrina vida, Amslerjeva mrežica, ločevanje barv na simuliranem semaforju, Humphreyev perimeter in fotostres).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost pri odraslih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH)

Pri 278 bolnikih s primarno pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH), PAH povezano z boleznimi vezivnega tkiva in PAH po kirurški popravi prirojenih srčnih hib so izvedli randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo. Bolnike so randomizirali na eno od štirih vrst obravnave: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg ali sildenafil 80 mg trikrat na dan. Od 278 randomiziranih bolnikov je 277 bolnikov prejelo vsaj 1 odmerek raziskovanega zdravila. Populacijo študije je sestavljalo 68 moških (25 %) in 209 žensk (75 %). Povprečna starost je bila 49 let (razpon: od 18 do 81 let), dosežena razdalja na 6-minutnem testu hoje ob začetku študije pa od 100 do vključno 450 metrov (povprečje: 344 metrov). 175 vključenih bolnikov (63 %) je imelo diagnosticirano primarno pljučno hipertenzijo, 84 (30 %) PAH, povezano z boleznimi vezivnega tkiva, in 18 (7 %) PAH po kirurški popravi prirojenih srčnih hib. Večina bolnikov je bila izhodiščno v funkcijskem razredu II (107/277, 39 %) ali III (160/277, 58 %) po razvrstitvi SZO, s povprečno doseženo razdaljo 378 metrov oz. 326 metrov na 6-minutnem testu hoje ob začetku študije; manj bolnikov je bilo ob začetku študije v razredu I (1/277, 0,4 %) ali IV (9/277, 3 %). Študija ni proučevala bolnikov z iztisnim deležem levega prekata < 45 % ali skritvenim deležem levega prekata < 0,2.

Sildenafil (ali placebo) so dodali osnovnemu zdravljenju bolnikov, ki je lahko vključevalo kombinacijo antikoagulantov, digoksina, zaviralcev kalcijevih kanalčkov, diuretikov in kisika. Uporaba prostaciklina, prostaciklinskih analogov in antagonistov endotelinskih receptorjev kot dodatno zdravljenje ni bilo dovoljeno, prav tako ne dodajanje arginina. Študija ni vključila bolnikov, pri katerih je bilo pred tem neuspešno zdravljenje z bosentanom.

Glavni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba razdalje, prehojene med 6-minutnim testom hoje (6MWD - 6 minute walk distance), od začetka študije do 12. tedna. Statistično pomembno povečanje 6MWD so ugotovili v skupinah z vsemi 3 odmerki sildenafila v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Za placebo korigirano povečanje 6MWD je bilo za 20 mg sildenafila trikrat na dan 45 metrov ($p < 0,0001$), za 40 mg trikrat na dan 46 metrov ($p < 0,0001$) in za 80 mg trikrat na dan 50 metrov ($p < 0,0001$). Učinek se med odmerki sildenafila ni pomembno razlikoval. Pri bolnikih z izhodiščnim 6MWD < 325 m je bila pri večjih odmerkih opažena povečana učinkovitost (za placebo korigirano izboljšanje je bilo za 20 mg sildenafila trikrat na dan 58 metrov, za 40 mg trikrat na dan 65 metrov in za 80 mg trikrat na dan 87 metrov).

Analiza funkcijskega razreda po razvrstitvi SZO je pokazala statistično pomembno povečanje 6MWD v skupini z 20 mg odmerkom. Pri II. in III. razredu so ugotovili placebo korigirani povečanja 49 metrov ($p = 0,0007$) oz. 45 metrov ($p = 0,0031$).

Izboljšanje 6MWD je bilo opazno po 4 tednih zdravljenja in ta učinek se je ohranil 8. in 12. teden. Rezultati so bili po podskupinah praviloma skladni glede na etiologijo (primarna PAH in PAH,

povezana z boleznimi vezivnega tkiva), funkcijski razred po SZO, spol, raso, lokacijo, povprečni pljučni arterijski tlak in indeks pljučne žilne upornosti.

Bolnikom na vseh treh odmerkih sildenafila sta se povprečni pljučni arterijski tlak in sprememba pljučne žilne upornosti statistično pomembno znižali v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo. Za placebo korigiran učinek zdravljenja na povprečni pljučni arterijski tlak je bil za 20 mg sildenafila trikrat na dan -2,7 mmHg ($p = 0,04$), za 40 mg trikrat na dan -3,0 mmHg ($p = 0,01$) in za 80 mg trikrat na dan -5,1 mmHg ($p < 0,0001$). Za placebo korigiran učinek zdravljenja na pljučno žilno upornost je bil za 20 mg sildenafila trikrat na dan -178 din.s/cm^5 ($p = 0,0051$), za 40 mg trikrat na dan -195 din.s/cm^5 ($p = 0,0017$) in za 80 mg trikrat na dan -320 din.s/cm^5 ($p < 0,0001$). Odstotek znižanja pljučne žilne upornosti (11,2 % za 20 mg trikrat na dan, 12,9 % za 40 mg trikrat na dan in 23,3 % za 80 mg trikrat na dan) je bil po 12 tednih proporcionalno večji kot znižanje sistemske žilne upornosti (7,2 % za 20 mg trikrat na dan, 5,9 % za 40 mg trikrat na dan in 14,4 % za 80 mg trikrat na dan). Vpliv sildenafila na smrtnost ni znan.

Po 12 tednih je v primerjavi s placebom (7 %) v vseh skupinah s sildenafilom večji odstotek bolnikov kazal izboljšanje vsaj enega funkcijskega razreda po SZO (28 % za bolnike, ki so prejeli 20 mg trikrat na dan; 36 % za bolnike, ki so prejeli 40 mg trikrat na dan in 42 % za bolnike, ki so prejeli 80 mg trikrat na dan). Razmerja obetov so bila za 20 mg trikrat na dan 2,92 ($p = 0,0087$), za 40 mg trikrat na dan 4,32 ($p = 0,0004$) in za 80 mg trikrat na dan 5,75 ($p < 0,0001$).

Podatki o dolgoročnem preživetju pri populaciji, ki še ni prejela zdravljenja

Bolniki, vključeni v ključno študijo, so bili primerni za dolgoročno odprto podaljšano študijo. Po 3 letih je 87 % bolnikov prejelo zdravljenje v odmerku 80 mg trikrat na dan. V ključni študiji je skupno 207 bolnikov dobivalo sildenafil, njihovo dolgoročno preživetje pa je bilo ocenjeno na minimalno 3 leta. Pri tej populaciji je 1-, 2- in 3-letno preživetje, ocenjeno po metodi Kaplan-Meier, znašalo 96 %, 91 % oz. 82 %. Pri bolnikih iz II. razreda po razvrstitvi SZO je 1-, 2- in 3-letno preživetje v osnovi znašalo 99 %, 91 % oz. 84 %, pri bolnikih iz III. razreda po razvrstitvi SZO pa 94 %, 90 % oz. 81 %.

Učinkovitost pri odraslih bolnikih s PAH (uporabljen v kombinaciji z epoprostenolom)

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija je bila narejena pri 267 bolnikih s PAH, stabiliziranih na intravenskem epoprostenolu. Med bolniki s PAH so bili takšni s primarno pljučno arterijsko hipertenzijo (212/267, 79 %) in takšni s PAH, povezano z boleznimi vezivnega tkiva (55/267, 21 %). Večina bolnikov je bila izhodiščno v funkcijskem razredu II (68/267, 26 %) ali III (175/267, 66 %) po razvrstitvi SZO; manj bolnikov je bilo v razredu I (3/267, 1 %) ali IV (16/267, 6 %); za nekaj bolnikov (5/267, 2 %) funkcijski razred po SZO ni bil znan. Bolnike so randomizirali na placebo ali sildenafil (v fiksni titraciji najprej 20 mg, nato 40 mg in 80 mg trikrat na dan, kot so ga prenašali), uporabljen v kombinaciji z intravenskim epoprostenolom.

Glavni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba razdalje, prehojene med 6-minutnim testom hoje, od izhodišča do 16. tedna. Sildenafil je v primerjavi s placebom statistično pomembno koristil, kar zadeva razdaljo, prehojeno v 6 minutah. Povprečno za placebo korigirano podaljšanje prehojene razdalje je bilo s sildenafilom 26 metrov (95 % IZ: 10,8, 41,2) ($p = 0,0009$). Pri bolnikih z izhodiščno prehojeno razdaljo ≥ 325 metrov je bil učinek zdravljenja 38,4 metra v korist sildenafila; pri bolnikih z izhodiščno prehojeno razdaljo < 325 metrov je bil učinek zdravljenja 2,3 metra v korist placeba. Za bolnike s primarno PAH je bil učinek zdravljenja 31,1 metra, za bolnike s PAH, povezano z boleznimi vezivnega tkiva, pa 7,7 metra. Glede na majhno velikost vzorca je razlika v rezultatih med tema randomiziranimi podskupinama lahko nastala slučajno.

Bolnikom, ki so dobivali sildenafil, se je povprečni pljučni arterijski tlak statistično pomembno znižal v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo. Ugotovljeni povprečni za placebo korigirani učinek zdravljenja je bil -3,9 mmHg v korist sildenafila (95 % IZ: -5,7, -2,1) ($p = 0,00003$). Sekundarni opazovani dogodek je bil čas do kliničnega poslabšanja, ki je definiran kot čas od randomizacije do prvega pojava kliničnega poslabšanja (smrt, presaditev pljuč, začetek zdravljenja z bosentanom, ali klinično poslabšanje, ki zahteva spremembo pri zdravljenju z epoprostenolom).

КОПІЯ ВІРНА

Zdravljenje ssildenafilom je znatno podaljšalo čas do kliničnega poslabšanja PAH v primerjavi s placebom ($p = 0,0074$). V skupini s placebom je 23 preiskovancev (17,6 %) doživelo klinično poslabšanje v primerjavi z 8 preiskovanci v skupini s sildenafilom (6,0 %).

Podatki o dolgoročnem preživetju za študijo, v kateri so bolniki prejeli še epoprostenol

Bolniki, vključeni v študijo, v kateri so kot dodatno zdravljenje prejeli še epoprostenol, so bili primerni za dolgoročno odprto podaljšano študijo. Po 3 letih je 68 % bolnikov prejelo zdravilo v odmerku 80 mg trikrat na dan. V ključni študiji je skupno 134 bolnikov dobivalo sildenafil, njihovo dolgoročno preživetje pa je bilo ocenjeno na minimalno 3 leta. Pri tej populaciji je 1-, 2- in 3- letno preživetje, ocenjeno po metodi Kaplan-Meier, znašalo 92 %, 81 % in 74 %.

Učinkovitost in varnost pri odraslih bolnikih s PAH (uporabljen v kombinaciji z bosentanom)

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija je bila narejena pri 103 klinično stabilnih preiskovancih s PAH (funkcijskega razreda II in III po SZO), ki so se z bosentanom zdravili najmanj tri mesece. Med bolniki s PAH so bili takšni s primarno PAH in z boleznimi vezivnega tkiva povezano PAH. Bolnike so randomizirali na placebo ali sildenafil (20 mg trikrat na dan) v kombinaciji z bosentanom (62,5–125 mg dvakrat na dan). Glavni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba razdalje pri 6MWD od izhodišča do 12. tedna. Rezultati kažejo, da pri sildenafilu (20 mg trikrat na dan) (13,62 m; 95 % IZ: -3,89 do 31,12) in placebo (14,08 m; 95 % IZ: -1,78 do 29,95) ni pomembne razlike v povprečni spremembi od izhodišča pri 6MWD.

Razlike v 6MWD pa so opazili pri bolnikih s primarno PAH in z boleznimi vezivnega tkiva povezano PAH. Pri preiskovancih s primarno PAH (67 preiskovancev) je bila povprečna sprememba od izhodišča 26,39 m (95 % IZ: 10,70 do 42,08) v skupini s sildenafilom in 11,84 m (95 % IZ: -8,83 do 32,52) v skupini s placebom. Pri preiskovancih z boleznimi vezivnega tkiva povezano PAH (36 preiskovancev) pa je bila povprečna sprememba od izhodišča -18,32 m (95 % IZ: -65,66 do 29,02) v skupini s sildenafilom in 17,50 m (95 % IZ: -9,41 do 44,41) v skupini s placebom.

Na splošno so bili neželeni učinki med skupinama (sildenafil in bosentan v primerjavi s samim bosentanom) podobni in skladni z znanim varnostnim profilom sildenafile, kadar se uporablja kot samostojno zdravljenje (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Učinki na umrljivost pri odraslih s PAH

Študija, ki je preiskovala učinke različnih odmerkov sildenafile na umrljivost pri odraslih s PAH, je bila izvedena po tem, ko so opazili večje tveganje za umrljivost pri pediatričnih bolnikih, ki so jemali visok odmerek sildenafile trikrat na dan glede na telesno maso, v primerjavi z bolniki, ki so v dolgoročni razširitvi pediatričnega kliničnega preskušanja jemali nižji odmerek (glejte spodnji razdelek Pediatrična populacija – Pljučna arterijska hipertenzija – Razširjeni podatki, pridobljeni v daljšem obdobju).

Študija je bila randomizirana, dvojno slepa študija z vzporednimi skupinami, izvedena na 385 odraslih bolnikih s PAH. Bolniki so bili naključno razporejeni v razmerju 1 : 1 : 1 v eno od treh odmernih skupin (5 mg trikrat na dan (4-krat manjši odmerek od priporočenega), 20 mg trikrat na dan (priporočen odmerek) in 80 mg trikrat na dan (4-krat večji odmerek od priporočenega)). Večina preiskovancev je bila predhodno nezdravljenih za PAH (83,4 %). Etiologija PAH je bila pri večini preiskovancev idiopatska (71,7 %). Najpogostejši funkcijski razred po razvrstitvi SZO je bil razred III (57,7 % preiskovancev). Vse tri skupine so bile dobro uravnotežene glede na izhodiščne demografske podatke o zgodovini zdravljenja PAH in etiologije PAH v družbenih slojih ter glede na kategorije funkcijskih razredov po SZO.

Stopnje umrljivosti so bile 26,4 % ($n = 34$) pri odmerku 5 mg trikrat na dan, 19,5 % ($n = 25$) pri odmerku 20 mg trikrat na dan in 14,8 % ($n = 19$) pri odmerku 80 mg trikrat na dan.

Pediatrična populacija

Pljučna arterijska hipertenzija

Skupno 234 preiskovancev, starih od 1 leta do 17 let, je sodelovalo v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom nadzorovani študiji z vzporednima skupinama, v kateri je bil uporabljen niz odmerkov. Preiskovanci (38 % moških in 62 % žensk) so imeli telesno maso ≥ 8 kg, in so imeli primarno pljučno hipertenzijo (PPH) [33 %] ali PAH kot posledico prirojenega srčnega obolenja [sistemsko-pljučni spoj 37 %, odprava težave s kirurškim posegom 30 %]. V tej študiji je bilo 63 od 234 (27 %) bolnikov starih < 7 let (majhen odmerek sildenafila = 2; srednji odmerek = 17; velik odmerek = 28; placebo = 16), 171 od 234 (73 %) bolnikov pa je bilo starih 7 let ali več (majhen odmerek sildenafila = 40; srednji odmerek = 38; in velik odmerek = 49; placebo = 44). Večina preiskovancev se je na začetku uvrščala v funkcijski razred I po razvrstitvi SZO (75/234, 32 %) ali razred II (120/234, 51 %); manj bolnikov se je uvrščalo v razred III (35/234, 15 %) ali IV (1/234, 0,4 %); pri nekaj bolnikih (3/234, 1,3 %) funkcijski razred po SZO ni bil znan.

Bolniki pred tem niso bili deležni nikakršnega posebnega zdravljenja PAH, uporaba prostaciklina, prostaciklinskih analogov in antagonistov endotelinskih receptorjev med študijo ni bila dovoljena, prav tako pa ni bila dovoljena sočasna uporaba arginina, nitratov, antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa in močnih zaviralcev CYP450 3A4.

Glavni namen raziskave je bil oceniti učinkovitost 16 tednov trajajočega zdravljenja s peroralno uporabljanim sildenafilom pri pediatričnih preiskovancih za izboljšanje zmoglosti prenašanja napora, kot se jo meri s preskusom srčnoplučne obremenitve (CPET - cardiopulmonary exercise test) pri bolnikih, ki so bili glede na razvoj sposobni opravljati ta preskus ($n = 115$). Sekundarni opazovani dogodki so obsegali hemodinamsko spremljanje, ocenjevanje simptomov, funkcijski razred po SZO, spremembe osnovnega zdravljenja in meritve, povezane s kakovostjo življenja.

Preiskovanci, zdravljeni s sildenafilom, so bili razporejeni v eno izmed treh skupin, režim zdravljenja z majhnimi odmerki (10 mg), srednjimi (10-40 mg) ali velikimi odmerki (20-80 mg) sildenafila, ki so ga prejeli trikrat na dan, ali s placebom. Dejanski odmerki, ki so jih bolniki znotraj skupin prejeli, so bili odvisni od telesne mase (glejte poglavje 4.8). Delež preiskovancev, ki so na začetku prejeli podporno zdravljenje (antikoagulant, digoksin, zaviralce kalcijevih kanalčkov, diuretike in/ali kisik), je bil podoben v združeni skupini, ki je prejela sildenafil (47,7 %) in v skupini, ki je prejela placebo (41,7 %).

Glavni opazovani dogodek je bil s placebom korigiran odstotek spremembe pri največji vrednosti VO_2 glede na izhodiščno vrednost do 16. tedna, kar so ocenjevali s CPET pri skupinah z vsemi odmerki (Preglednica 2). CPET je bilo mogoče ovrednotiti pri skupno 106 izmed 234 (45 %) preiskovancev, v tem številu pa so bili zajeti otroci, stari ≥ 7 let, ki so bili glede na stopnjo razvoja sposobni opraviti preskus. Otroke v starosti < 7 let (vsi odmerki sildenafila = 47; placebo = 16) je bilo mogoče ovrednotiti le glede sekundarnih opazovanih dogodkov. Povprečne izhodiščne vrednosti največjega volumna porabljenega kisika (VO_2) so bile primerljive v vseh skupinah, v katerih so preiskovanci prejeli sildenafil (17,37 do 18,03 ml/kg/min), v skupini, ki je prejela placebo, pa so bile malo večje (20,02 ml/kg/min). Rezultati glavne analize (vsi odmerki v primerjavi s placebom) niso bili statistično pomembni ($p = 0,056$) (glejte Preglednico 2). Ocenjena razlika med povprečnim odmerkom sildenafila in placebom je znašala 11,33 % (95 % IZ: 1,72 do 20,94) (glejte Preglednico 2).

Preglednica 2: S placebom korigiran % spremembe glede na izhodiščno vrednost pri največji vrednosti VO_2 v skupini, ki je prejela aktivno zdravilo

Skupina z določenim načinom zdravljenja	Ocenjena razlika	95 % interval zaupanja
Majhen odmerek ($n = 24$)	3,81	-6,11, 13,73
Srednji odmerek ($n = 26$)	11,33	1,72, 20,94
Velik odmerek ($n = 27$)	7,98	-1,64, 17,60
Vsi odmerki ($n = 77$)	7,71	-0,05, 15,47

-0,19,
15,60

КОПІЯ ВІД

Положаєнко І.І.

n = 29 za skupino, ki je prejela placebo

Ocene, temelječe na ANCOVA, s prilagoditvami za kovariate izhodiščne največje vrednosti VO₂, etiologijo in skupino z določeno telesno maso

Pri indeksu žilnega upora v pljučih (PVRI - pulmonary vascular resistance index) in pri povprečnem arterijskem tlaku v pljučih (mPAP - mean pulmonary arterial pressure) so opažali z odmerkom povezana izboljšanja. Tako v skupini, ki je prejela srednji odmerek, kot tudi v skupini, ki je prejela velik odmerek sildenafil, so ugotovili zmanjšanje žilnega upora v pljučih v primerjavi s placebom, in sicer za 18 % (95 % IZ: 2 % do 32 %) oziroma 27 % (95 % IZ: 14 % do 39 %); medtem ko v skupini, ki je prejela majhen odmerek, niso opazili nobene pomembne razlike v primerjavi s placebom (razlika v obsegu 2 %). V skupinah, ki sta prejemale sildenafil v srednjem in velikem odmerku, so ugotovili spremembe pri povprečnem arterijskem tlaku v pljučih glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom, in sicer v obsegu -3,5 mm Hg (95 % IZ: -8,9, 1,9) oziroma -7,3 mm Hg (95 % IZ: -12,4, -2,1); medtem ko so pri skupini, ki je prejela majhen odmerek, ugotovili le majhno spremembo v primerjavi s placebom (razlika v obsegu 1,6 mm Hg). Izboljšanja so opažali pri srčnem indeksu pri vseh treh skupinah, ki so prejemale sildenafil v primerjavi s placebom, in sicer za 10 % pri skupini, ki je prejela majhen odmerek, za 4 % pri skupini, ki je prejela srednji odmerek, oziroma za 15 % pri skupini, ki je prejela velik odmerek.

Pomembna izboljšanja pri funkcijskem razredu so ugotovili le pri preiskovancih, ki so prejeli velik odmerek sildenafil v primerjavi s placebom. Razmerja obetov za skupine z majhnim, srednjim in velikim odmerkom v primerjavi s placebom so znašala 0,6 (95 % IZ: 0,18, 2,01), 2,25 (95 % IZ: 0,75, 6,69) oziroma 4,52 (95 % IZ: 1,56, 13,10).

Razširjeni podatki, pridobljeni v daljšem obdobju

Od 234 pediatričnih preiskovancev, ki so se zdravili v kratkoročni, s placebom nadzorovani študiji, jih je bilo 220 vključenih v dolgoročno podaljšano študijo. Preiskovanci, ki so v kratkoročni študiji prejeli placebo, so bili randomizirani v skupine, ki so se zdravile s sildenafilom: preiskovanci s telesno maso ≤ 20 kg so nadaljevali v skupinah s srednjim ali velikim odmerkom (1 : 1), preiskovanci s telesno maso > 20 kg pa v skupinah z majhnim, srednjim ali velikim odmerkom (1 : 1 : 1). Od skupno 229 preiskovancev, ki so prejeli sildenafil, je bilo v skupini z majhnim odmerkom 55 preiskovancev, v skupini s srednjim odmerkom 74 preiskovancev, v skupini z velikim odmerkom pa 100 preiskovancev. Pri kratko- in dolgoročnih študijah je celotno trajanje zdravljenja od začetka dvojno slepe faze za posamezne preiskovance znašalo od 3 do 3.129 dni. V skupini s sildenafilom je bila mediana trajanja zdravljenja s sildenafilom 1.696 dni (pri čemer je bilo izključenih 5 preiskovancev, ki so v dvojno slepi fazi prejeli placebo in jih niso zdravili v dolgoročni podaljšani študiji).

Kaplan-Meierjeva ocena preživetja po 3 letih pri bolnikih, pri katerih je telesna masa na začetku znašala > 20 kg, je bila ocenjena kot 94 %, 93 % in 85 % pri preiskovancih v skupinah z majhnim, srednjim oziroma velikim odmerkom; pri bolnikih, pri katerih je telesna masa na začetku znašala ≤ 20 kg, je bila ocena preživetja 94 % in 93 % pri preiskovancih v skupinah s srednjim oziroma velikim odmerkom (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Med študijo so poročali o skupno 42 smrtih, bodisi med zdravljenjem ali pa v okviru spremljanja preživetja. 37 smrti se je pojavilo pred odločitvijo Odbora za preverjanje podatkov (DMC – data monitoring committee), da se pri preiskovancih opravi titracija na manjši odmerek, kar je temeljilo na opaženem neravnovesju umrljivosti pri večjih odmerkih sildenafil. Med temi 37 primeri smrti je bilo število smrti (%) v skupini z majhnim odmerkom sildenafil 5/55 (9,1 %), v skupini s srednjim odmerkom 10/74 (13,5 %) in v skupini z velikim odmerkom 22/100 (22 %). Pozneje so poročali o dodatnih 5 primerih smrti. Vzroki smrti so bili povezani s PAH. Pri pediatričnih bolnikih s PAH se ne sme uporabljati odmerkov, večjih od priporočenih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Največjo vrednost VO₂ so ocenili 1 leto po začetku s placebom nadzorovane študije. Izmed tistih preiskovancev, zdravljenih s sildenafilom, ki so bili glede na razvoj sposobni opraviti CPET, pri 59 izmed 114 preiskovancev (52 %) niso ugotovili nobenih odstopanj pri največji vrednosti VO₂ od začetka uporabe sildenafil. Podobno se je pri 191 od 229 preiskovancev (83 %), ki so prejeli

sildenafil, po enem letu ocenjevanja funkcijski razred po SZO ohranil ali izboljšal.

Persistentna pljučna hipertenzija pri novorojenčkih

Izvedena je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija z dvema krakoma in vzporedno skupino pri 59 novorojenčkih s persistentno pljučno hipertenzijo (PPHN – persistent pulmonary hypertension of the newborn) ali hipoksično respiratorno odpovedjo (HRF – hypoxic respiratory failure) in s tveganjem za PPHN z oksigenacijskim indeksom (OI – oxygenation index) > 15 in < 60 . Primarni cilj študije je bila ocena učinkovitosti in varnosti intravensko apliciranega sildenafil, dodanega terapiji z vdihavanjem dušikovega oksida (iNO – inhaled nitric oxide), v primerjavi s samostojno aplikacijo iNO.

Druga glavna opazovana dogodka sta bila stopnja neuspešnosti zdravljenja, definirana kot potreba po dodatnem zdravljenju PPHN, potreba po zunajtelesni membranski oksigenaciji (ECMO – extracorporeal membrane oxygenation) ali smrt tekom študije; in čas zdravljenja z iNO po uvedbi intravenskega preiskovanega zdravila pri bolnikih brez neuspešnega zdravljenja. Razlika v stopnji neuspešnosti zdravljenja med dvema preučevanima skupinama ni bila statistično pomembna (27,6 % in 20,0 % pri skupini, ki je prejela iNO + intravensko apliciran sildenafil v primerjavi s skupino, ki je prejela iNO + placebo). Za bolnike brez neuspešnega zdravljenja, je bil povprečen čas zdravljenja z iNO po uvedbi intravenskega preiskovanega zdravila enak, približno 4,1 dni, za obe preučevani skupini.

Poročali so o neželenih učinkih povzročenih z zdravljenjem in resnih neželenih učinkih pri 2 (75,9 %) in 7 (24,1 %) bolnikih v skupini, ki je prejela iNO + intravensko apliciran sildenafil in pri 19 (63,3 %) ter 2 (6,7 %) bolnikih v skupini, ki je prejela iNO + placebo. Najpogostejše poročani neželeni učinki povzročeni z zdravljenjem so bili hipotenzija (8 [27,6 %] bolnikov), hipokaliemija (7 [24, %] bolnikov), anemija in odtegnitveni sindrom (4 [13,8 %] bolniki z vsakim neželenim učinkom) in bradikardija (3 [10,3 %] bolniki) v skupini, ki je prejela iNO + intravensko apliciran sildenafil ter pnevmotoraks (4 [13,3 %] bolniki), anemija, edem, hiperbilirubinemija, povečane vrednosti C-reaktivnega proteina ter hipotenzija (3 [10,0 %] bolniki z vsakim neželenim učinkom) v skupini, ki je prejela iNO + placebo (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Sildenafil se hitro absorbira. Največjo koncentracijo v plazmi doseže v 30 do 120 minutah (mediana 60 minut) po peroralni uporabi na prazen želodec. Povprečna absolutna peroralna biološka uporabnost je 41 % (razpon: od 25 do 63 %). Po peroralni uporabi sildenafil trikrat na dan se AUC in C_{max} v priporočenem razponu odmerkov (od 20 do 40 mg) večata sorazmerno z odmerkom. Po peroralnih odmerkih 80 mg trikrat na dan so opažali povečanje koncentracije sildenafil v plazmi, ki je bilo več kot odmerku sorazmerno. Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo je bila peroralna biološka uporabnost sildenafil ob 80 mg trikrat na dan v povprečju za 43 % (90 % IZ: od 27 do 60 %) večja kot ob manjših odmerkih.

Če sildenafil zaužijemo s hrano, se hitrost absorpcije zmanjša s povprečno zakasnitvijo t_{max} 60 minut in povprečnim zmanjšanjem C_{max} za 29 %, delež absorpcije pa se pomembneje ne zmanjša (zmanjšanje AUC za 11 %).

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve (V_{ss}) sildenafil v stanju dinamičnega ravnovesja je 105 l, kar kaže, da se sildenafil porazdeli v tkiva. Po peroralnih odmerkih 20 mg trikrat na dan je povprečna največja celotna koncentracija sildenafil v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja približno 113 ng/ml. Sildenafil in njegov glavni krožeči N-dezmetilni presnovek sta približno 96 % vezana na beljakovine v plazmi. Vezava na beljakovine ni odvisna od celotne koncentracije zdravila.

Biotransformacija

Sildenafil v glavnem odstranjujeta jetrna mikrosomska izoenzima CYP3A4 (glavna pot) in CYP2C9 (v manjši meri). Glavni presnovek v obtoku nastane z N-dezmetilacijo sildenafil. Selektivnost tega presnovka za fosfodiesteraze je podobna selektivnosti sildenafil, njegov vpliv na PDE5 pa *in vitro* pomeni približno 50 % vpliva matičnega zdravila. N-dezmetilni presnovek se presnovi naprej; razpolovni čas terminalne faze je približno 4 ure. Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo je koncentracija N-dezmetilnega presnovka v plazmi približno 72 % koncentracije sildenafil po uporabi 20 mg trikrat na dan (kar pomeni 36 % prispevek k farmakološkemu učinkom sildenafil). Posledični vpliv na učinkovitost ni znan.

Izločanje

Celotni telesni očistek sildenafil je 41 l/h in razpolovni čas terminalne faze je od 3 do 5 ur. Sildenafil se po peroralni in intravenski uporabi izloči v obliki presnovkov, pretežno v blatu (približno 80 % peroralnega odmerka) in v manjši meri v urinu (približno 13 % peroralnega odmerka).

Farmakokinetika v posebnih skupinah bolnikov

Starejši

Zdravi starejši prostovoljci (stari 65 let ali več) so imeli manjši očistek sildenafil, zato je bila koncentracija sildenafil in aktivnega N-dezmetilnega presnovka v plazmi pri njih približno 90 % večja kot pri mlajših zdravih prostovoljcih (starih od 18 do 45 let). Zaradi starostnih razlik v vezavi na beljakovine v plazmi so se ustrezne plazemske koncentracije prostega sildenafil povečale za približno 40 %.

Ledvična insuficienca

Pri prostovoljcih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina = 30 do 80 ml/min) se farmakokinetika sildenafil po enem posamičnem 50 mg peroralnem odmerku ni spremenila. Pri prostovoljcih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je bil očistek sildenafil manjši. Zaradi tega se je v primerjavi s prostovoljci brez okvare ledvic enake starosti AUC povečala za 100 % in C_{max} za 88 %. Poleg tega sta se pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic pomembno povečali AUC (za 200 %) in C_{max} (za 79 %) N-dezmetilnega presnovka.

Insuficienca jeter

Pri prostovoljcih z blago do zmerno cirozo jeter (razred A in B po Child-Pughu) je bil očistek sildenafil manjši, zato je bila AUC za 85 % večja, C_{max} pa za 47 % večja kot pri prostovoljcih primerljive starosti brez okvare jeter. Poleg tega so pri preiskovancih s cirozo ugotovili pomembno večji AUC (za 154 %) in C_{max} (za 87 %) N-dezmetilnega presnovka kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Farmakokinetika sildenafil pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic ni raziskana.

Populacijska farmakokinetika

Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo je bila povprečna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja v proučevanem območju od 20 do 80 mg trikrat na dan od 20 do 50 % večja kot pri zdravih prostovoljcih. C_{min} je bila dvakrat tolikšna kot pri zdravih prostovoljcih. Oba izsledka kažeta,

da je pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo očistek sildenafila manjši in/ali njegova peroralna biološka uporabnost večja kot pri zdravih prostovoljcih.

Pediatrična populacija

V analizi farmakokinetičnega profila sildenafila pri bolnikih, ki so bili vključeni v pediatrične klinične študije, se je pokazalo, da je telesna masa dober napovedni dejavnik izpostavljenosti zdravilu pri otrocih. Ocenjeno je bilo, da se vrednosti razpolovnega časa koncentracij sildenafila v plazmi gibljejo v območju od 4,2 do 4,4 ure za območje telesnih mas od 10 do 70 kg, pri teh vrednostih pa niso ugotovili nobenih razlik, ki bi jih lahko imeli za klinično pomembne. C_{max} po enkratnem peroralno uporabljenem 20 mg odmerku sildenafila je bila ocenjena na 49, 104 oziroma 165 ng/ml za 70, 20 oziroma 10 kg bolnike. C_{max} po enkratnem peroralno uporabljenem 10 mg odmerku sildenafila je bila ocenjena na 24, 53 oziroma 85 ng/ml za 70, 20 oziroma 10 kg bolnike. T_{max} je bila ocenjena na približno 1 uro in je bila skoraj neodvisna od telesne mase.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri izpostavljenosti, ki je približno petdesetkrat presegala pričakovano izpostavljenost ob odmerku 20 mg trikrat na dan pri človeku, so pri mladičih podgan, tretiranih pred skotitvijo in po njej s 60 mg sildenafila/kg, ugotovili zmanjšanje velikosti legla, manjšo telesno maso mladičev 1. dan in manjše 4-dnevno preživetje. Učinke v predkliničnih študijah so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Pri klinično pomembnih ravneh izpostavljenosti na živalih ni bilo neželenih učinkov, ki bi lahko bili povezani s klinično uporabo, in ki ne bi bili opaženi tudi pri kliničnih študijah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
kalcijev hidrogenfosfat premreženi natrijev
karmelozat
hipromeloza 2910 (E464)
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza 2910 (E464)
titanov dioksid (E171)
laktoza monohidrat
triacetin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih pogojev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/Alu z 90 tabletami in 300 tabletami.

PVC/Alu perforirani enodmerni pretisni omoti, ki vsebujejo 15x1, 90x1 in 300x1 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 14. november 2016
Datum zadnje obnovitve: 27. avgusta 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

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 jakiegokolwiek 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, sildenafil, 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 sildenafil 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, itakonazol lub rytonawir (stosowany w leczeniu HIV).
- Jeśli u pacjenta stwierdzono kiedykolwiek utratę wzroku z powodu zaburzonego przepływu krwi do nerwu w oku nazywanego nietętniczą przednią niedokrwioną 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 krwi (białaczce), chorobie nowotworowej szpiku kostnego (szpiczak mnogi) lub jakiegokolwiek chorobie grąca 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 sildenafilu, w leczeniu zaburzeń wzdęcia, zgłaszano następujące działania niepożądane, o częstotności nieznanej, dotyczące zaburzeń widzenia: częściowe, niespodziewane przemijające lub trwale osłabienie, lub utratę widzenia w jednym lub obu oczach.

Положаєнко І.І.

срок.
01 з 12

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 sildenafil 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.

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 azotyn amylu (tzw. poppers). Leki te są stosowane w leczeniu dławicy piersiowej lub „ból 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 nadciśnienia tętniczego krwi lub rozrostu gruczołu krokowego, ponieważ równoczesne stosowanie tych leków może wywołać objawy powodujące zmniejszenie ciśnienia krwi (np. zawroty głowy, uczucie pustki w głowie).
- Lekach zawierających sakubitryl z walsartanem, stosowanych w leczeniu niewydolności serca.

Stosowanie leku Granpidam z jedzeniem i pić

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 6-8 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 > 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 połknąć 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

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

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 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 któregośkolwiek 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 sildenafil 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 skórne, 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, tęsknota, 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 nieznaną częstością (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dzieci i młodzież

Następujące ciężkie działania niepożądane były zgłaszane często (obserwowane u 1 na 10 pacjentów): zapalenie płuc, niewydolność 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, nieregularny 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 wzdęć, 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 Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, 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://smz.ezdrowie.gov.pl>

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

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

Положаєнко І.І.

bliście 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.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Granpidam

- Substancją czynną leku jest syldenafil. Każda tabletkę 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

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

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

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

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 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

Wytwórca:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki 07/2022.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



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 nementionate 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 ce 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).

**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 (enumerate 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 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 pompă 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.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

стор.
05 з 12

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 dureroase. 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 orice 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
- Medicamente 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: amețeală, stare de confuzie).

- Medicamente care conțin sacubitril/valsartan, utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace.

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”.

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 6-8 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.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

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 imediat ce 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/înroșire 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 mărire a sânilor la bărbați.

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 carii 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, scurte 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 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 e-mail: adr@anm.ro Website: www.anm.ro Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

5. Cum se păstrează Granpidam

Nu lăsați acest medicament la vederea 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 2910 (E464) stearat de magneziu.
Filmul comprimatului: hipromeloză 2910 (E464), dioxid de titan (E171), lactoză monohidrat, triacetină.

Cum arată Granpidam și conținutul ambalajului

Comprimate 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

Fabricantul:
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200
Pabianice,
Polonia

Acest prospect a fost revizuit în 07/2022.

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

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

стор.
08 з 12

Slovenia

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.

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 bolečine 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 itraconazol 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 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 sildenafla poročali o podaljšanih erekcijah, ki so bile včasih boleče. Če imate erekcijo, ki nepretrgano traja dlje kot 4 ure, **prenehajte jemati zdravilo Granpidam in nemudoma obvestite zdravnika** (glejte tudi poglavje 4).

Положаєнко І.І.

стр. 09 з 12

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 odmere.

Otroci

Otroci, mlajši od 1 leta, ne smejo jemati zdravila 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 nitrite, 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 odmere.
- 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).
- zdravila, ki vsebujejo sakubitril/valsartan in se uporabljajo za zdravljenje srčnega popuščanja.

Zdravilo Granpidam skupaj s hrano in pijačo
Med zdravljenjem z zdravilom Granpidam ne smete piti grenivkega 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 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 odzivata 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.

Priporočeni odmerek za odrasle je 20 mg trikrat na dan (v presledkih od 6 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

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.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

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 oči, 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 zvišanje 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 izpuščaji, otekanje obraza, ustnic in jezika, piskajoče dihanje, težave z

dihanjem in požiranjem), epileptični krči, neredno bitje 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.

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

S 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 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

- Zdravilna učinkovina je sildenafil. Ena tableta vsebuje 20 mg sildenafilila v obliki sildenafililijevega citrata.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, alcijev hidrogenfosfat, premreženi natrijev karmelozat (glejte poglavje 2, »Zdravilo Grandipam vsebuje natrij), hipromeloza 2910 (E464), magnezijev stearat.
Filmska obloga: hipromeloza 2910 (E464), titanov dioksid (E171), natrijev hidroksid, triacetin.

Izgled zdravila Granpidam in vsebina pakiranja

Bele do sivkasto bele, okrogle, s premerom približno 6,6 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 pakiranj.

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 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španija

Izdelovalec:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne 07/2022.

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

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 