

VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Sildenafil Espefa

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Zaburzenie erekcji oznacza niedostateczny wzwód lub jego brak, co uniemożliwia zadawalający i prawidłowy przebieg stosunku płciowego. W miarę starzenia częstość tych zaburzeń wzrasta niemal liniowo. U osób pomiędzy 40 a 60 rokiem życia odsetek ten sięga aż 60 %. Szacuje się, że w 2025 roku na zaburzenia wzwodu może cierpieć nawet 322 milionów mężczyzn. Zaburzenia erekcji mają głęboki wpływ na jakość życia pacjentów, skutkują zwiększonym niepokojem, utratą poczucia własnej wartości, brakiem pewności siebie, napięciem. Odbijają się negatywnie na relacjach z partnerem. U podłoża zaburzeń erekcji leży wiele czynników zarówno organicznych jak i psychologicznych.

Wśród czynników ryzyka tych zaburzeń wymienia się wiek, choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzycę, hiperlipidemię, palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej i otyłość.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści z leczenia

Sildenafil zastosowany w pojedynczej dawce od 25 mg do 100 mg wykazuje skuteczność w leczeniu zaburzeń erekcji zarówno o podłożu organicznym, psychogennym jak i o mieszanej etiologii.

Skuteczność leku była badana na grupie ponad 3000 pacjentów z zaburzeniami erekcji w wieku od 19 do 87 lat. W 21 badaniach klinicznych wykazano statystycznie istotną poprawę w częstości udanych stosunków seksualnych z udziałem pacjentów przyjmujących sildenafil w porównaniu do grupy placebo.

Badania objęły pacjentów z chorobami układu krążenia, z uszkodzeniem rdzenia kręgowego, chorujących na cukrzycę, depresję, pacjentów w starszym wieku, poddanych resekcji lub całkowitemu usunięciu prostaty. Wyniki badań klinicznych wskazują na następujący odsetek pacjentów zgłaszających poprawę erekcji po zastosowaniu sildenafilu: pacjenci z zaburzeniami erekcji o podłożu psychogennym (84 %), o podłożu mieszanym (77 %), organicznym (68 %), pacjenci w starszym wieku (67 %), chorujący na cukrzycę (59 %), pacjenci z chorobą niedokrwienną serca (69 %), z nadciśnieniem (68 %), poddani przezcewkowej resekcji prostaty (61 %), całkowitej prostatektomii (43 %), pacjenci z uszkodzeniem rdzenia kręgowego (83 %) i depresją (75 %).

We wszystkich dawkach, sildenafil poprawiał całkowity czas trwania erekcji w porównaniu do grupy placebo. Lek był dobrze tolerowany w zakresie stosowanych dawek.

VI.2.3 Niewiadome dotyczące korzyści z leczenia

Farmakokinetyka i bezpieczeństwo sildenafilu nie zostało wykazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek w porównaniu do zdrowych uczestników badania, zaobserwowano wzrost biodostępności leku, co skutkowało większym spadkiem ciśnienia tętniczego krwi.

II III faza badań klinicznych nie wykazała wzrostu częstości działań niepożądanych wraz z wiekiem.

U pacjentów w starszym wieku (>65 lat) obserwowano wzrost stężenia sydenafilu we krwi w porównaniu do młodszych osobników (18-45 lat).

Więcej niż 90 % pacjentów należała do rasy kaukaskiej.

VI.2.4 Streszczenie danych dotyczących bezpieczeństwa

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Co jest wiadome	Możliwość zapobiegania
Interakcja z lekami uwalniającymi tlenek azotu	Sydenafil nasila działanie leków uwalniających tlenek azotu. Są to leki rozszerzające naczynia krwionośne, zmniejszające obciążenie serca i jego zapotrzebowanie na tlen, stosowane w celu łagodzenia objawów dławicy bolesnej. Jednoczesne zastosowanie tych leków z sydenafilem może skutkować gwałtownym spadkiem ciśnienia tętniczego krwi i omdleniem. Może prowadzić do zmniejszenia przepływu krwi przez naczynia wieńcowe serca i do zawału mięśnia sercowego.	Nie należy stosować sydenafilu u pacjentów przyjmujących azotany i inne leki uwalniające tlenek azotu.
Interakcja z inhibitorami proteazy HIV (rytonawir, sakwinawir)	Prowadzone badania wykazały istnienie interakcji pomiędzy sydenafilem a inhibitorami proteazy wirusa HIV . Leki te hamują metabolizm sydenafilu w wątrobie na poziomie izoenzymu CYP 3A4, co prowadzi do wzrostu jego stężenia w surowicy krwi i wydłużenia czasu półtrwania. Może to skutkować nasileniem działań niepożądanych leku. Sydenafil nie wpływa na losy inhibitorów proteazy HIV w organizmie.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania sydenafilu i inhibitorów proteazy HIV.
Interakcja z antybiotykiem makrolidowym erytromycyną	Badania wykazały, że erytromycyna, antybiotyk makrolidowy, poprzez hamowanie metabolizmu sydenafilu na poziomie	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania sydenafilu i erytromycyny.

Ryzyko	Co jest wiadome	Możliwość zapobiegania
	izoenzymu wątroby CYP 3A4 zwiększa jego stężenie w organizmie, co może skutkować nasileniem jego działania jak i działań niepożądanych.	
Interakcja z lekami alfa-adrenolitycznymi, podawanymi pacjentom z nadciśnieniem lub łagodnym rozrostem gruczołu krokowego	Badania prowadzone nad interakcją tych leków wskazały na dodatkowe obniżenie wartości ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów w pozycji leżącej i stojącej. U niektórych pacjentów obserwowano objawy niedociśnienia ortostatycznego, czyli zawroty głowy, zamroczenie po gwałtownej zmianie pozycji ciała.	Należy unikać jednoczesnego stosowania alfa-adrenolityków i syldenafilu w dawce 50 mg i 100 mg (należy zachować przynajmniej 4-godzinny odstęp czasowy). Należy rozważyć rozpoczęcie terapii syldenafilem od najmniejszej dawki 25 mg, aby zminimalizować ryzyko niedociśnienia. Lekarz powinien poinformować pacjenta, jak należy zachować się w razie wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego.

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Obecny stan wiedzy (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Interakcje z inhibitorami enzymów wątrobowych (enzymów cytochromu CYP 3A4 i CYP 2C9)	Sildenafil podlega metabolizmowi w komórkach wątroby, w czym uczestniczą specyficzne enzymy. Inne leki mogą hamować aktywność układu enzymatycznego odpowiedzialnego za metabolizm syldenafilu, co może doprowadzić do zwiększenia jego stężenia w organizmie i nasilenia jego działania, w tym również działań niepożądanych. Do leków tych należą m.in. leki przeciwgrzybicze, jak ketokonazol, itrakonazol, niektóre antybiotyki makrolidowe. Nie przeprowadzono badań dla wszystkich leków o działaniu hamującym na wymienione izoenzymy wątroby, ale poznane mechanizmy ich działania wskazują na istnienie potencjalnej interakcji. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu tych leków i syldenafilu. Konieczne może okazać się obniżenie dawki syldenafilu. Podobne działania może mieć sok grejpfrutowy. Nie należy popijać sildenafilu tym sokiem.
Krwimocz, krwawa sperma, krwawienie z prącia	W oparciu o analizę niepożądanych działań leków zgłaszanych po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu referencyjnego i bazy danych dotyczących bezpieczeństwa podmiotu odpowiedzialnego dla produktu referencyjnego, wykazano możliwy związek pomiędzy wymienionymi działaniami niepożądanyymi a inhibitorami fosfodiesterazy 5, do których należy sildenafil.
Zaburzenia widzenia; Zaburzenia widzenia barwnego	Badania wykazały, że zastosowanie sildenafilu w pojedynczej dawce 100 mg i 200 mg może prowadzić do zaburzeń w widzeniu barw.

Ryzyko	Obecny stan wiedzy (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
	Wynika to z blokowania enzymu fosfodiesterazy 6, który uczestniczy w procesie fototransdukcji, czyli przemiany bodźców świetlnych w sygnał nerwowy w obrębie siatkówki. Zaburzenia te mają charakter przejściowy.
Niestrawność	Pacjenci przyjmujący syldenafil mogą odczuwać niestrawność w połączeniu z refluksem żołądkowo-przelykowym. Jest to działanie niepożądane związane ze zmniejszonym napięciem mięśni gładkich zwieracza przelyku na skutek zahamowania aktywności fosfodiesterazy 5 w komórkach przewodu pokarmowego.
Ból głowy	Zahamowanie aktywności fosfodiesterazy 5 w małych naczyniach krążenia systemowego, a w konsekwencji rozkurcz tych naczyń może prowadzić do bólów głowy.
Zawroty głowy	Syldenafil wykazuje wpływ na obwodowe naczynia krwionośne, powodując przejściowe obniżenie ciśnienia skurczowego jak i rozkurczowego krwi, co może wywołać uczucie zawrotów głowy.
Uczucie zatkanego nosa	Zahamowanie aktywności fosfodiesterazy 5 w małych naczyniach krążenia systemowego, a w konsekwencji rozkurcz tych naczyń może powodować przekrwienie błony śluzowej jamy nosowej oraz uczucie zatkanego nosa.
Przyspieszona akcja serca, kołatanie serca	Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi na skutek działania syldenafilu może powodować odruchowe przyspieszenie akcji serca.
Nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION)	Wykazano wzrost częstości przypadków NAION po stosowaniu syldenafilu. W oparciu o dostępne dane stwierdzono, że może istnieć związek przyczynowy pomiędzy aktywnością inhibitorów fosfodiesterazy 5, do których należy syldenafil, a nietętniczą przednią niedokrwienną neuropatią nerwu wzrokowego. W związku z powyższym produkt leczniczy Sildenafil Espefa jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku NAION niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor fosfodiesterazy 5.
Utrata słuchu	Analiza danych po wprowadzeniu do obrotu oraz danych klinicznych wykazała przypadki nagłej utraty słuchu po stosowaniu inhibitorów fosfodiesterazy 5, do których należy syldenafil.
Zespół Stevensa-Johnsona (ang. Steven Johnson Syndrome - SJS) oraz martwica toksyczna naskórka (z ang. Toxic Epidermal Necrolysis - TEN)	Po wprowadzeniu syldenafilu do obrotu rejestrowano przypadki poważnych działań niepożądanych ze strony skóry: zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz martwicę toksyczną naskórka (TEN). Nie można wykluczyć związku pomiędzy stosowaniem syldenafilu a wymienionymi zespołami chorobowymi.

Brakujące informacje

Ryzyko	Obecny stan wiedzy
Brak danych na temat stosowania sildenafilu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby	Sildenafil jest metabolizowany wątrobie. Badania z udziałem pacjentów z łagodną i średnią niewydolnością wątroby wskazują na zmniejszony klirens sildenafilu, co może nasilać działania niepożądane leku. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby metabolizm leku może być mocno zahamowany. Nie przeprowadzono jednak badań w tej grupie pacjentów, nie ustalono bezpiecznej dawki, stąd stosowanie sildenafilu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby jest przeciwwskazane.
Brak danych na temat stosowania leku u pacjentów z niskim ciśnieniem tętniczym krwi < 90/50 mm Hg	Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z niskim ciśnieniem krwi < 90/50 mm Hg, stąd stosowanie sildenafilu w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane. Sildenafil wykazuje rozkurczający wpływ na obwodowe naczynia krwionośne, co może skutkować przejściowym obniżeniem ciśnienia skurczowego jak i rozkurczowego krwi. W tej grupie pacjentów dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi może prowadzić do powikłań.
Brak danych na temat stosowania leku u pacjentów po niedawno przeżytym udarze mózgu lub zawale serca	Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów po niedawno przeżytym udarze mózgu lub zawale serca. U pacjentów tych aktywność seksualna niesie ze sobą ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności układu sercowo-naczyniowego.
Brak danych na temat stosowania leku u pacjentów ze stwierdzonymi dziedzicznymi zmianami degeneracyjnymi siatkówki, takimi jak <i>retinitis pigmentosa</i>	Ta grupa pacjentów nie została objęta badaniami klinicznymi. Niektórzy z pacjentów w tej grupie mają genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości enzymu fosfodiesterazy, która uczestniczy w procesie widzenia. Wiadomo, iż sildenafil hamuje aktywność tego enzymu. Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa, nie należy stosować sildenafilu u pacjentów ze stwierdzonymi dziedzicznymi zmianami degeneracyjnymi siatkówki.

VI.2.5 Streszczenie środków minimalizacji ryzyka

Nie dotyczy.

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego po uzyskaniu pozwolenia

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzanych w planie zarządzania ryzykiem

Nie dotyczy.