

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lekap, 50 mg, tabletki powlekane
Lekap, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 50 mg syldenafilu w postaci cytrynianu.
Jedna tabletkę zawiera 100 mg syldenafilu w postaci cytrynianu.

Substancja pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletkę zawiera 3,6 mg laktozy jednowodnej.
Jedna tabletkę zawiera 7,2 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Lekap, 50 mg, są to białe, owalne, wypukłe tabletkę powlekane, o grubości 3,8 mm, długości 12,8 mm i szerokości 7,4 mm, gładkie po jednej stronie, z napisem „C1” po drugiej stronie.

Lekap, 100 mg, są to białe, owalne, wypukłe tabletkę powlekane, o grubości 5,0 mm, długości 16,2 mm i szerokości 8,1 mm, gładkie po jednej stronie, z napisem „436” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lekap jest wskazany do stosowania u dorosłych mężczyzn z zaburzeniami erekcji, czyli niezdolnością uzyskania lub utrzymania erekcji pręcia, wystarczającej do odbycia stosunku płciowego.

W celu skutecznego działania produktu leczniczego Lekap niezbędna jest stymulacja seksualna.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dorosłych

Zalecana dawka to 50 mg syldenafilu, przyjmowane w zależności od potrzeb około godzinę przed planowaną aktywnością seksualną. W zależności od skuteczności i tolerancji leku, dawkę można zwiększyć do 100 mg lub zmniejszyć do 25 mg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 100 mg. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lekap częściej niż raz na dobę. Jeżeli produkt leczniczy Lekap jest przyjmowany podczas posiłku, początek działania leku może być opóźniony w porównaniu do przyjęcia leku na czczo (patrz punkt 5.2).

Szczególne populacje pacjentów

Stosowanie u osób w wieku podeszłym

Dostosowanie dawkowania u pacjentów w wieku podeszłym (≥ 65 lat) nie jest wymagane.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zalecenia dotyczące dawkowania, opisane w punkcie *Stosowanie u dorosłych*, dotyczą także pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), ze względu na zmniejszony klirens syldenafilu, należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji leku, dawka może być stopniowo zwiększona do 50 mg, maksymalnie do 100 mg (w razie konieczności).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby (np. z marskością wątroby), ze względu na zmniejszony klirens syldenafilu, należy rozważyć zastosowanie dawki 25 mg. W zależności od skuteczności i tolerancji leku, dawka może być stopniowo zwiększona do 50 mg, maksymalnie do 100 mg (w razie konieczności).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Lekap nie jest wskazany dla osób w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze

U pacjentów stosujących jednocześnie inhibitory izoenzymu CYP3A4, należy rozważyć podanie dawki początkowej 25 mg (patrz punkt 4.5). Wyjątkiem jest rytonawir, którego nie zaleca się stosować jednocześnie z syldenafilem (patrz punkt 4.4).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego u pacjentów przyjmujących leki α -adrenolityczne, stan takich pacjentów powinien być ustabilizowany przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Dodatkowo należy rozważyć rozpoczęcie terapii od dawki 25 mg syldenafilu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

4.3. Przeciwwskazania

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

W związku faktem, że syldenafil wpływa na przemiany metaboliczne, w których biorą udział tlenek azotu i cykliczny guanozynomonofosforan (cGMP) (patrz punkt 5.1), nasila on hipotensyjne działanie azotanów. Przeciwwskazane jest zatem równoczesne stosowanie syldenafilu z lekami uwalniającymi tlenek azotu (np. azotanem amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci.

Leków przeznaczonych do leczenia zaburzeń erekcji, w tym syldenafilu, nie należy stosować u mężczyzn, u których aktywność seksualna nie jest wskazana (np. pacjenci z ciężkimi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, takimi jak niestabilna dławica piersiowa lub ciężka niewydolność serca).

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

Nie określono bezpieczeństwa stosowania syldenafile u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, hipotonią (ciśnienie krwi < 90/50 mm Hg), po niedawno przebyłym udarze lub zawale serca oraz ze stwierdzonymi dziedzicznymi zmianami degeneracyjnymi siatkówki, takimi jak *retinitis pigmentosa* (niewielka część tych pacjentów ma genetycznie uwarunkowane nieprawidłowości fosfodiesterazy siatkówki). Stosowanie syldenafile u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed zastosowaniem leczenia farmakologicznego, należy przeprowadzić badanie podmiotowe i przedmiotowe pacjenta w celu rozpoznania zaburzenia erekcji i określenia jego przyczyn.

Sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka

Ponieważ z aktywnością seksualną wiąże się ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności układu krążenia, przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji zalecana jest ocena stanu układu sercowo-naczyniowego pacjenta. Syldenafil, rozszerzając naczynia, powoduje niewielkie, przemijające obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1). Przed przepisaniem syldenafile lekarz powinien ocenić, czy współistniejące u pacjenta choroby nie ulegną pogorszeniu pod wpływem wazodylatacji, szczególnie w czasie aktywności seksualnej. Zwiększoną wrażliwość na środki rozszerzające naczynia krwionośne wykazują pacjenci z zaburzeniem odpływu krwi z lewej komory (np. zwężeniem zastawki aorty czy kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu) oraz z rzadkim zespołem atrofii wielonarządowej, charakteryzującym się znacznym zaburzeniem kontroli ciśnienia tętniczego krwi przez autonomiczny układ nerwowy.

Lekap nasila hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu syldenafile do obrotu zgłaszano przypadki, związane czasowo z jego stosowaniem, ciężkich zaburzeń czynności układu sercowo-naczyniowego, takich jak zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, nagła śmierć sercowa, komorowe zaburzenia rytmu, krwotok mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienny, nadciśnienie czy niedociśnienie. Większość z tych pacjentów, u których wystąpiły powyższe zaburzenia, należała do grupy z czynnikami ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Wiele z tych działań niepożądanych wystąpiło w czasie stosunku seksualnego lub wkrótce po jego zakończeniu. W pojedynczych przypadkach byli to pacjenci, u których powyższe zaburzenia wystąpiły wkrótce po zastosowaniu syldenafile, zanim doszło do aktywności seksualnej. Nie jest możliwe jednoznaczne określenie zależności pomiędzy powyższymi zdarzeniami a czynnikami, które je mogły wywołać.

Priapizm

Produkty lecznicze przeznaczone do leczenia zaburzeń erekcji, w tym syldenafil, należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi deformacjami prącia (takimi jak zagięcie, zwłóknienie ciał jamistych lub choroba Peyroniego) oraz ze schorzeniami predysponującymi do wystąpienia priapizmu (np. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi lub białaczka).

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.

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

Dotychczas nie zbadano bezpieczeństwa oraz skuteczności jednoczesnego stosowania syldenafile z innymi inhibitorami PDE5, terapiami tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) z zastosowaniem syldenafile czy innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. Nie zaleca się stosowania takich połączeń.

Zaburzenia widzenia

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

Jednoczesne stosowanie z rytonawirem

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

Jednoczesne stosowanie z lekami α -adrenolitycznymi

Należy zachować ostrożność przy podawaniu syldenafile pacjentom przyjmującym leki α -adrenolityczne, ponieważ jednoczesne stosowanie obu leków może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych chorych (patrz punkt 4.5). Najczęściej występuje to w ciągu 4 godzin od podania syldenafile. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, stan pacjenta przyjmującego leki α -adrenolityczne powinien być hemodynamicznie stabilny przed rozpoczęciem leczenia syldenafilem. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od 25 mg syldenafile (patrz punkt 4.2). Ponadto lekarz powinien poinformować pacjenta, co należy uczynić w razie wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego.

Wpływ na krwawienie

Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich płytkach krwi wykazały, że syldenafile nasila przeciwagregacyjne działanie nitroprusydku sodu.

Nie ma informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafile u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub czynną chorobą wrzodową. U tych pacjentów syldenafile należy stosować jedynie po dokładnym rozważeniu możliwych korzyści i zagrożeń.

Laktoza

Otoczka tabletki produktu leczniczego Lekap zawiera laktozę. Lekap nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Kobiety

Produktu leczniczego Lekap nie należy stosować u kobiet.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na działanie syldenafile

Badania in vitro

Syldenafil metabolizowany jest przez układ enzymatyczny cytochromu P450, głównie jego izoenzym 3A4 i w mniejszym stopniu 2C9. Inhibitory tych izoenzymów mogą zmniejszać klirens syldenafilu, zaś induktory tych izoenzymów mogą zwiększać klirens syldenafilu.

Badania in vivo

Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych uzyskanych z badań klinicznych wykazała zmniejszenie klirensu syldenafilu podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (takimi, jak ketokonazol, erytromycyna, cymetydyna). Pomimo, iż u tych pacjentów nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych, w czasie jednoczesnego stosowania syldenafilu z inhibitorami CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie dawki początkowej 25 mg.

Jednoczesne zastosowanie rytonawiru, inhibitora proteazy HIV, który jest bardzo silnym inhibitorem P450, w stanie równowagi (500 mg 2 razy na dobę) z syldenafilem (w pojedynczej dawce 100 mg), powodowało zwiększenie C_{max} syldenafilu o 300% (4-krotny wzrost) i wzrost AUC syldenafilu w surowicy o 1000% (11-krotne zwiększenie). Po upływie 24 godzin stężenie syldenafilu w surowicy wynosiło wciąż ok. 200 ng/ml w porównaniu ze stężeniem ok. 5 ng/ml po podaniu samego syldenafilu. Wyniki te są zgodne z wpływem rytonawiru na układ enzymatyczny cytochromu P450.

Syldenafil nie wpływał na parametry farmakokinetyczne rytonawiru. Na podstawie powyższych danych farmakokinetycznych nie zaleca się jednoczesnego stosowania syldenafilu i rytonawiru (patrz punkt 4.4). Maksymalna dawka syldenafilu nie powinna przekroczyć w tych warunkach 25 mg w ciągu 48 godzin.

Jednoczesne zastosowanie sakwinawiru (inhibitora proteazy HIV), będącego również inhibitorem CYP3A4, w stanie równowagi (1200 mg 3 razy na dobę) z syldenafilem (pojedyncza dawka 100 mg), powodowało zwiększenie C_{max} syldenafilu o 140% i wzrost AUC syldenafilu o 210%. Syldenafil nie wpływał na parametry farmakokinetyczne sakwinawiru (patrz punkt 4.2). Można spodziewać się, że zastosowanie silniejszych inhibitorów CYP3A4, takich jak ketokonazol i itrakonazol, mogłoby wywierać silniejszy wpływ.

Podanie jednorazowej dawki 100 mg syldenafilu jednocześnie z erytromycyną, umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, w stanie równowagi (500 mg 2 razy na dobę przez 5 dni), powodowało zwiększenie AUC syldenafilu o 182%. W badaniach u zdrowych mężczyzn, ochotników, nie wykazano wpływu stosowania azytromycyny (500 mg dziennie przez 3 dni) na AUC, C_{max} , t_{max} , stałą eliminacji i okres półtrwania syldenafilu oraz jego głównych krążących metabolitów. Zastosowanie cymetydyny w dawce 800 mg (która jest inhibitorem cytochromu P450 i nieswoistym inhibitorem CYP3A4) u zdrowych ochotników jednocześnie z syldenafilem (50 mg) powodowało zwiększenie stężenia syldenafilu w surowicy o 56%.

Sok grejpfrutowy, będący słabym inhibitorem CYP3A4 w ścianie jelit, może powodować niewielkie zwiększenie stężenia syldenafilu w surowicy.

Jednorazowe dawki leków zobojętniających kwas solny (tlenek magnezu, tlenek glinu) nie wpływały na dostępność biologiczną syldenafilu.

Nie przeprowadzono badań dotyczących swoistych interakcji syldenafilu ze wszystkimi produktami leczniczymi. Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych nie wykazała jednak wpływu na farmakokinetykę syldenafilu leków z grupy inhibitorów CYP2C9 (takich jak tolbutamid, warfaryna, fenytoina), inhibitorów CYP2D6 (takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), tiazydowych leków moczopędnych i leków pokrewnych, diuretyków pętlowych i oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów kanału wapniowego, leków beta-adrenolitycznych czy indukujących enzymy układu CYP450 (takich jak ryfampicyna, barbiturany). W badaniu z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej, równoczesne

podawanie antagonisty endoteliny – bozentanu (induktor CYP3A4 [umiarkowany], CYP2C9 oraz prawdopodobnie CYP2C19) w stanie stacjonarnym (125 mg dwa razy na dobę) z syldenafilem w stanie stacjonarnym (80 mg trzy razy na dobę), powodowało zmniejszenie wartości AUC syldenafilu o 62,6% i C_{max} syldenafilu o 55,4%. Zatem równoczesne podawanie silnych induktorów CYP3A4, takich jak ryfampicyna, spowoduje znaczne zmniejszenie stężenia syldenafilu w osoczu.

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

Wpływ syldenafilu na inne produkty lecznicze:

Badania in vitro

Syldenafil jest słabym inhibitorem następujących izoenzymów cytochromu P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Biorąc pod uwagę, że największe stężenia syldenafilu w surowicy (po zastosowaniu zalecanych dawek) wynoszą około $1 \mu M$, jest mało prawdopodobne by Lekap wpływał na klirens substratów tych izoenzymów.

Nie ma danych dotyczących interakcji syldenafilu z nieswoistymi inhibitorami fosfodiesterazy, takimi jak teofilina lub dipirydamol.

Badania in vivo

W wyniku stwierdzonego wpływu syldenafilu na przemiany metaboliczne, w których biorą udział tlenek azotu i cykliczny guanozynomonofosforan (cGMP) (patrz punkt 5.1) wykazano, że syldenafil nasila hipotensyjne działanie azotanów. Jednoczesne stosowanie syldenafilu i leków uwalniających tlenek azotu lub azotanów w jakiegokolwiek postaci jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie syldenafilu pacjentom przyjmującym leki α -adrenolityczne może prowadzić do objawowego niedociśnienia u nielicznych, podatnych chorych. Najczęściej występuje to w ciągu 4 godzin od podania syldenafilu (patrz punkt 4.2 i 4.4). W trzech specjalnych badaniach dotyczących interakcji międzylekowych, lek α -adrenolityczny doksazosyna (4 mg i 8 mg) i syldenafil (25 mg, 50 mg i 100 mg) były jednocześnie podawane pacjentom z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (ang. *Benign prostatic hyperplasia*, BPH), ustabilizowanych w wyniku leczenia doksazosyną. W badanych populacjach średnie dodatkowe obniżenie wartości ciśnienia krwi w pozycji leżącej wyniosło 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg i 8/4 mm Hg, a średnie dodatkowe obniżenie wartości ciśnienia krwi w pozycji stojącej wyniosło odpowiednio 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg i 4/5 mm Hg. W trakcie jednoczesnego podawania syldenafilu i doksazosyny pacjentom uprzednio ustabilizowanym w wyniku leczenia doksazosyną, w nielicznych przypadkach występowały objawy niedociśnienia ortostatycznego. Obejmowały one zawroty głowy oraz zamroczenie, ale nie dochodziło do omdleń.

Nie wykazano istotnych interakcji podczas stosowania syldenafilu (50 mg) jednocześnie z metabolizowanymi przez CYP2C9 tolbutamidem (250 mg) i warfaryną (40 mg).

Syldenafil (50 mg) nie zwiększał wydłużenia czasu krwawienia po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego (150 mg).

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

Nie stwierdzono różnic w występowaniu objawów niepożądanych u pacjentów przyjmujących syldenafil (w porównaniu do stosujących placebo) jednocześnie z następującymi lekami hipotensyjnymi: lekami moczopędnymi, lekami beta-adrenolitycznymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami angiotensyny II, lekami przeciwnadciśnieniowymi (działającymi

rozszerzająco na naczynia i ośrodkowo), lekami blokującymi neurony adrenergiczne, antagonistami kanału wapniowego. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podczas jednoczesnego stosowania syldenafilem (100 mg) i amlodypiny, stwierdzono dodatkowe obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, mierzonego w pozycji leżącej, o 8 mm Hg. Dodatkowe obniżenie ciśnienia rozkurczowego (w pozycji leżącej) wynosiło 7 mm Hg. Wartości dodatkowego obniżenia ciśnienia krwi były podobne do obserwowanych po podaniu zdrowym ochotnikom samego syldenafilem (patrz punkt 5.1).

Syldenafil (100 mg) w stanie równowagi stężeń nie wpływał na farmakokinetykę inhibitorów proteazy HIV: sakwinawiru i rytonawiru, które są substratami CYP3A4.

U zdrowych ochotników płci męskiej syldenafil w stanie stacjonarnym (80 mg trzy razy na dobę) powodował zwiększenie wartości AUC bozentanu o 49,8% oraz C_{max} bozentanu o 42% (125 mg dwa razy na dobę).

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Lekap nie jest przeznaczony do stosowania przez kobiety.

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

W badaniach nad rozrodczością przeprowadzonych na szczurach i królikach, po zastosowaniu syldenafilem podanego doustnie, nie stwierdzono działań niepożądanych w tym zakresie.

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

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na doniesienia z badań klinicznych nad syldenafilem o występowaniu zawrotów głowy i zaburzeniach widzenia, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na przyjęcie leku Lekap, zanim przystąpią do prowadzenia pojazdów bądź obsługi maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa syldenafilem oparto na danych dotyczących 9570 pacjentów w 74 badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanych placebo. Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych przez pacjentów przyjmujących syldenafil w badaniach klinicznych należały: ból głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, niestrawność, zatkały nos, zawroty głowy, nudności, uderzenia gorąca, zaburzenia widzenia, widzenie na niebiesko oraz niewyraźne widzenie.

Dane dotyczące działań niepożądanych gromadzone w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po dopuszczeniu syldenafilem do obrotu dotyczą okresu ponad 10 lat. Ponieważ nie wszystkie działania niepożądane są zgłaszane podmiotowi odpowiedzialnemu i wprowadzane do bazy danych dotyczących bezpieczeństwa, nie jest możliwe rzetelne ustalenie częstości występowania tych działań.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli wymieniono wszystkie istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, których częstość występowania przewyższała częstość występowania analogicznych zdarzeń u pacjentów przyjmujących placebo. Działania te pogrupowano według klasyfikacji układów i narządów, w obrębie których je stwierdzano i częstości ich występowania (bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)).

Dodatkowo, istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, które miały miejsce po dopuszczeniu syldenafile do obrotu, wymieniono jako działania niepożądane o nieznanym częstości występowania.

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

Tabela 1. Istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane zgłaszane z częstością większą niż u pacjentów przyjmujących placebo w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz istotne z medycznego punktu widzenia działania niepożądane, zgłaszane po dopuszczeniu syldenafile do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Nieżyt nosa	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Senność, niedoczulica	Udar naczyniowy mózgu, przemijający napad niedokrwienny, drgawki*, drgawki nawracające*, omdlenie
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia barwnego**, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie	Zaburzenia łzawienia***, ból oczu, światłowstręt, fotopsja, przekrwienie oka, jaskrawe widzenie, zapalenie spojówek	Przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego niezwiązana z zapaleniem tętnic (NAION)*, zamknięcie naczyń siatkówki*, krwotok siatkówkowy, retinopatia miażdżycowa, zaburzenia siatkówki, jaskra, ubytki pola widzenia,

				widzenie podwójne, zmniejszona ostrość widzenia, krótkowzroczność, niedomoga widzenia, zmętnienie ciała szklistego, zaburzenie tęczówki, rozszerzenie źrenicy, widzenie obwódok wokół źródeł światła (ang. <i>halo vision</i>), obrzęk oka, obrzmienie oka, zaburzenia oka, przekrwienie spojówek, podrażnienie oka, nieprawidłowe odczucia we wnętrzu oka, obrzęk powieki, odbarwienie twardówki
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, szum w uszach	Utrata słuchu
Zaburzenia serca			Tachykardia, kołatania serca	Nagła śmierć sercowa*, zawał mięśnia sercowego, arytmia komorowa*, migotanie przedsionków, niestabilna dławica
Zaburzenia naczyniowe		Nagłe zaczerwienienia, uderzenia gorąca	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Uczucie zatkanego nosa	Krwawienie z nosa, zatkanie zatok	Uczucie ucisku w gardle, obrzęk nosa, suchość nosa
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, niestrawność	Choroba refleksowa przełyku, wymioty, ból w górnej części jamy brzusznej,	Niedoczulica jamy ustnej

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

* Zgłaszane tylko po dopuszczeniu sildenafilu do obrotu.

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: +48 22 49 21 301
Faks: +48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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.

Zastosowanie dawki 200 mg nie powodowało większej skuteczności leku, natomiast częstość występowania działań niepożądanych (ból głowy, uderzenia gorąca, zawroty głowy, dolegliwości dyspeptyczne, uczucie zatkanego nosa, zmiany widzenia) była zwiększona.

W przypadkach 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 leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Syldenafil jest lekiem do stosowania doustnego, przeznaczonym do leczenia zaburzeń erekcji. W naturalnych warunkach, tzn. w odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przywraca on zaburzony mechanizm erekcji poprzez zwiększenie dopływu krwi do prącia.

Fizjologicznym mechanizmem odpowiedzialnym za erekcję prącia jest uwalnianie tlenu azotu w ciałach jamistych w czasie pobudzenia seksualnego. Tlenek azotu następnie aktywuje enzym cyklazę guanylową, co zwiększa stężenie cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Powoduje to rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych i umożliwia napływ krwi do prącia.

Syldenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cGMP fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), która jest odpowiedzialna za rozkład cGMP w ciałach jamistych. Syldenafil wywołuje erekcję poprzez swoje działanie obwodowe. Syldenafil nie wykazuje bezpośredniego działania zwiotczającego na izolowane ludzkie ciała jamiste, natomiast znacznie nasila rozkurczający wpływ tlenu azotu na tę tkankę. W czasie pobudzenia seksualnego, gdy dochodzi do aktywacji przemian metabolicznych, w których biorą udział tlenek azotu i cGMP, zahamowanie aktywności PDE5 przez syldenafil powoduje wzrost poziomu cGMP w ciałach jamistych. Pobudzenie seksualne jest zatem niezbędne, aby syldenafil mógł wywierać zamierzone działanie farmakologiczne.

Działanie farmakodynamiczne

Badania *in vitro* wykazały, że syldenafil działa selektywnie na izoenzym PDE5, biorący udział w mechanizmie erekcji. 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. Stosowany w maksymalnych zalecanych dawkach, syldenafil działa na PDE5 80-krotnie bardziej selektywnie niż na PDE1 oraz ponad 700-krotnie bardziej selektywnie na PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. W szczególności syldenafil działa ponad 4000 razy bardziej selektywnie na PDE5 niż na PDE3, izoenzym fosfodiesterazy swoistej względem cAMP, wpływającej na kurczliwość mięśnia sercowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Aby ocenić przedział czasowy, w jakim syldenafil wywołuje erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne, przeprowadzono dwa badania kliniczne. W badaniu metodą pletyzmografii prącia (RigiScan) u pacjentów otrzymujących syldenafil (będących na czczo) stwierdzono, że średni czas osiągnięcia erekcji o sztywności 60% (wystarczającej do odbycia

stosunku płciowego) wynosił 25 minut (zakres od 12 do 37 minut). W innym badaniu przeprowadzonym metodą RigiScan wykazano, że syldenafil po 4-5 godzinach po podaniu nadal mógł wywoływać erekcję w odpowiedzi na pobudzenie seksualne.

Syldenafil powoduje niewielkie i przejściowe obniżenie ciśnienia krwi, w większości przypadków bez istotnego znaczenia klinicznego. Średnie maksymalne obniżenie skurczowego ciśnienia krwi (mierzonego w pozycji leżącej) po doustnej dawce 100 mg wynosiło 8,4 mm Hg. Odpowiadająca temu zmiana ciśnienia rozkurczowego (w pozycji leżącej) wynosiła 5,5 mm Hg. Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi wiąże się z rozszerzającym naczyń krwionośne działaniem syldenafilu, prawdopodobnie wynikającym ze wzrostu poziomu cGMP w mięśniówce naczyń krwionośnych. Jednorazowe dawki syldenafilu do 100 mg nie powodowały u zdrowych ochotników klinicznie istotnych zmian w zapisie EKG.

W badaniu wpływu na hemodynamikę pojedynczej doustnej dawki syldenafilu 100 mg podanej 14 pacjentom z ciężką chorobą niedokrwienną serca (>70% zwężenia, co najmniej jednej tętnicy wieńcowej) średnie ciśnienia skurczowe i rozkurczowe w spoczynku obniżały się odpowiednio o 7% i 6% w porównaniu do wartości wyjściowych. Średnie ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej obniżyło się o 9%. Syldenafil nie wpływał na pojemność minutową serca, nie pogarszał przepływu krwi przez zwężone tętnice wieńcowe.

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

U niektórych osób, po godzinie od zastosowaniu dawki 100 mg leku, za pomocą testu rozróżniania barw Farnsworth-Munsell'a 100, stwierdzono niewielkie, przejściowe utrudnienie rozróżniania kolorów (niebieskiego/zielonego). Działania tego nie obserwowano już po upływie 2 godzin od przyjęcia leku. Postuluje się, że mechanizmem odpowiedzialnym za zaburzenia rozróżniania kolorów jest zahamowanie aktywności izoenzymu PDE6, biorącego udział w kaskadzie przewodzenia bodźca świetlnego w siatkówce. Syldenafil nie wpływa na ostrość ani kontrastowość widzenia.

W niewielkim badaniu klinicznym (9 pacjentów) kontrolowanym placebo u pacjentów z udokumentowanymi wczesnymi, związanymi z wiekiem zmianami zwyrodnieniowymi plamki żółtej, syldenafil w pojedynczej dawce 100 mg nie wpływał istotnie na przeprowadzone testy okulistyczne (ostrość widzenia, siatka Amslera, test rozróżniania barw symulujący światła uliczne, perymetr Humphreya oraz wrażliwość na światło).

Po podaniu jednorazowej dawki 100 mg syldenafilu u zdrowych ochotników nie stwierdzono zmian w ruchliwości i morfologii plemników (patrz punkt 4.6).

Dalsze informacje z badań klinicznych

W badaniach klinicznych syldenafil zastosowano u ponad 8000 pacjentów w wieku od 19 do 87 lat. Wzięły w nich udział następujące grupy pacjentów: pacjenci w podeszłym wieku (19,9%), z nadciśnieniem tętniczym (30,9%), cukrzycą (20,3%), chorobą niedokrwienną serca (19,8%), hiperlipidemią (19,8%), po urazach rdzenia kręgowego (0,6%), z depresją (5,2%), po przebytej przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (3,7%), po radykalnej prostatektomii (3,3%). Z badań klinicznych były wykluczone, lub nie były wystarczająco reprezentowane, następujące grupy pacjentów: pacjenci po zabiegach chirurgicznych w obrębie miednicy, po radioterapii, z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby oraz pacjenci z niektórymi chorobami układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 4.3).

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

Biorąc pod uwagę wyniki wszystkich badań klinicznych, odsetek pacjentów zgłaszających poprawę po zastosowaniu syldenafilu był następujący w poszczególnych grupach: pacjenci z zaburzeniami erekcji o podłożu psychogennym (84%), pacjenci z zaburzeniami erekcji o przyczynie mieszanej (77%), pacjenci z zaburzeniami erekcji o podłożu organicznym (68%), osoby w wieku podeszłym (67%), pacjenci z cukrzycą (59%), pacjenci z chorobą niedokrwienną serca (69%), pacjenci z nadciśnieniem tętniczym (68%), pacjenci po przecewkowej resekcji gruczołu krokowego (TURP) (61%), pacjenci po radykalnej prostatektomii (43%), pacjenci po urazie rdzenia kręgowego (83%), pacjenci z depresją (75%). W badaniach długookresowych, bezpieczeństwo i skuteczność syldenafilu utrzymywały się na niezmiennym poziomie.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego syldenafil we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zaburzeń erekcji. Patrz punkt 4.2, *Stosowanie u dzieci i młodzieży*.

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 zalecanych dawek (25-100 mg) po podaniu doustnym, wartości AUC i C_{max} syldenafilu zwiększają się proporcjonalnie do dawki.

Stosowanie syldenafilu podczas posiłku zmniejsza szybkość jego absorpcji; opóźnienie T_{max} syldenafilu wynosi 60 minut, a średnie zmniejszenie C_{max} - 29%.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji syldenafilu w stanie stacjonarnym (V_d) wynosi 105 l, co wskazuje na przenikanie leku do tkanek. Po zastosowaniu pojedynczej dawki 100 mg, średnie maksymalne stężenie syldenafilu w osoczu wynosiło około 440 ng/ml (CV 40%). Ponieważ syldenafil i jego główny krążący N-demetylo metabolit wiążą się z białkami osocza w około 96% powoduje to, że średnie maksymalne stężenie wolnej postaci syldenafilu wynosi 18 ng/ml (38 nM). Stopień wiązania z białkami nie zależy od całkowitych stężeń leku.

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

Metabolizm

Syldenafil jest metabolizowany przede wszystkim przez układ enzymów mikrosomalnych wątroby cytochromu P450, w tym przez jego izoenzym CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C9.

Główny metabolit syldenafilu powstaje w wyniku jego N-demetylacji. Wykazuje on podobną do syldenafilu selektywność w stosunku do fosfodiesteraz. Działanie metabolitu na PDE5 określono *in vitro* na 50% siły działania leku macierzystego, natomiast jego stężenie w osoczu

odpowiada 40% stężenia syldenafilu. N-demetylo metabolit syldenafilu podlega dalszym przemianom; jego okres półtrwania wynosi około 4 godziny.

Eliminacja

Całkowity klirens syldenafilu wynosi 41 l/godz., co daje okres półtrwania 3 - 5 godz. Syldenafil 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 wieku podeszłym

U zdrowych ochotników (w wieku ≥ 65 lat) stwierdzono zmniejszony klirens syldenafilu, co powodowało, że stężenie leku 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 syldenafilu w osoczu zwiększyło się w przybliżeniu o 40%.

Zaburzenia czynności nerek

U ochotników z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min) farmakokinetyka syldenafilu po zastosowaniu jednorazowej dawki doustnej 50 mg nie ulegała zmianie. W porównaniu do wartości u ochotników w tym samym wieku, bez współistniejących zaburzeń czynności nerek, średnie wartości AUC i C_{max} N-demetylo metabolitu zwiększały się odpowiednio o 126% i 73%. Pomimo tego, z uwagi na dużą zmienność osobniczą, różnice te nie okazały się statystycznie istotne. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min), klirens syldenafilu zmniejszał się, co powodowało wzrost AUC i C_{max} syldenafilu odpowiednio o 100% i 88% w porównaniu do osób w tym samym wieku, bez niewydolności nerek. Znamienne zwiększały się ponadto wartości AUC (o 79%) i C_{max} (o 200%) N-demetylo metabolitu.

Zaburzenia czynności wątroby

U ochotników z łagodną i umiarkowaną marskością wątroby (A i B wg klasyfikacji Child-Pugh), klirens syldenafilu ulegał zmniejszeniu, co powodowało wzrost AUC (o 84%) i C_{max} (o 47%) w porównaniu do tych wartości u osób w tym samym wieku bez zaburzeń czynności wątroby.

Nie badano farmakokinetyki syldenafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Wapnia wodorofosforan bezwodny

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

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 PVC/Aluminium w tekturowym pudełku po 1, 2, 4, 8 i 12 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.

ul. Ostrzykowitzna 14A

05-170 Zakroczym

Polska

Tel.: +48 22 785 27 60

Faks: +48 22 785 27 60 wew. 106

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lekap 50 mg - pozwolenie nr 18824

Lekap 100 mg - pozwolenie nr 18825

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.11.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.08.2016 r.

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

21.07.2107 r.