

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Grasil 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje sildenafili citras odpovídající sildenafilum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

modré, trojúhelníkové, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „100“ na jedné straně o nominálních rozměrech 11,9 x 11,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Grasil je indikován k léčbě erektilní dysfunkce u dospělých mužů, pod kterou rozumíme neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci dostatečnou k umožnění pohlavního styku.

Pro dosažení účinku přípravku Grasil je nezbytné sexuální dráždění.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Použití u dospělých

Doporučená dávka je 50 mg, kterou je třeba užít podle potřeby přibližně jednu hodinu před sexuální aktivitou. Podle účinnosti a snášenlivosti lze dávku zvýšit na 100 mg nebo snížit na 25 mg. Maximální doporučená dávka je 100 mg. Maximální doporučená četnost užití dávky je jedenkrát denně. Pokud je přípravek Grasil užit současně s jídlem, může dojít ke zpoždění nástupu účinku ve srovnání se stavem na lačno (viz bod 5.2).

Zvláštní populace

Starší populace

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná úprava dávek.

Porucha funkce ledvin

Dávkování popsané v odstavci “Použití u dospělých” se vztahuje na nemocné s mírnou nebo středně těžkou poruchou ledvin (clearance kreatininu = 30-80 ml/min).

Protože clearance sildenafilu je u nemocných s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) snížena, doporučuje se zahájit léčbu dávkou 25 mg. Podle účinnosti a snášenlivosti lze dle potřeby dávku postupně zvýšit na 50 mg až 100 mg.

Porucha funkce jater

Protože clearance sildenafilu je u nemocných s poruchou funkce jater (např. cirhóza) snížena, doporučuje se zahájit léčbu dávkou 25 mg. Podle účinnosti a snášenlivosti lze dle potřeby dávku postupně zvýšit na 50 mg až 100 mg.

Pediatrická populace

Přípravek Grasil není určen pro děti a dospívající do 18 let.

Použití u nemocných používajících jiné léčivé přípravky

S výjimkou ritonaviru, jehož současné užití se sildenafilem není doporučeno (viz bod 4.4), má být u nemocných, kteří současně užívají přípravky inhibující CYP34 jako počáteční dávka užitá dávka 25 mg (viz bod 4.5).

Předtím, než je zahájena léčba sildenafilem, by měli být pacienti léčení alfa-blokátory stabilizováni na této léčbě z důvodu minimalizace možného vzniku posturální hypotenze. Kromě toho je třeba zvážit zahájení léčby sildenafilem dávkou 25 mg (viz body 4.4. a 4.5).

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Grasil 25 mg a 50 mg potahované tablety není k dispozici. Nicméně, tablety s obsahem sildenafilu 25 mg a 50 mg jsou k dispozici od jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Ve shodě se známými účinky na metabolismus oxidu dusnatého/cyklického guanosin monofosfátu (cGMP) (viz bod 5.1), se ukázalo, že sildenafil je schopen potencovat hypotenzní účinky nitrátů. Jeho současné užití s látkami schopnými uvolňovat oxid dusnatý (jako je amylnitrit) nebo nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno.

Současné podávání PDE5 inhibitorů, včetně sildenafilu, se stimulatory guanylátcyklázy, jako je riocigvát, je kontraindikováno, protože může potenciálně vést k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.5).

Přípravky k léčbě erektilní dysfunkce, mezi které patří sildenafil, by neměly být užívány muži, pro které není sexuální aktivita vhodná (např. nemocní se závažnými kardiovaskulárními poruchami, jako je nestabilní angina pectoris nebo závažné srdeční selhání).

Přípravek Grasil je kontraindikován u pacientů, kteří ztratili zrak v důsledku nearterické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION), bez ohledu na to, zda tato příhoda souvisela s předchozím užitím inhibitoru fosfodiesterázy 5 (PDE5) či nikoli (viz bod 4.4).

Bezpečnost sildenafilu nebyla studována u následujících podskupin nemocných, a proto jeho použití je u nich kontraindikováno do doby, než budou k dispozici další informace: těžká porucha funkce jater, hypotenze (TK <90/50 mmHg), cévní mozková příhoda nebo infarkt myokardu v nedávné anamnéze a také známé hereditární degenerativní postižení sítnice, jako je např. *retinitis pigmentosa* (malá část těchto nemocných má genetické postižení retinální fosfodiesterázy).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Aby bylo možno určit diagnózu erektilní dysfunkce a stanovit možné příčiny, je třeba u nemocného zjistit anamnézu a provést fyzikální vyšetření dříve, než je rozhodnuto o farmakologické léčbě.

Kardiovaskulární rizikové faktory

Před zahájením jakékoli léčby erektilní dysfunkce má lékař posoudit kardiovaskulární funkce pacienta, protože sexuální aktivita s sebou nese jisté riziko srdečních příhod. Sildenafil má vazodilatační

vlastnosti, jejichž výsledkem je malé a přechodné snížení tlaku krve (viz bod 5.1). Před předepsáním sildenafilu by měli lékaři pečlivě zvážit, zda některé základní onemocnění u jejich pacientů nemůže být negativně ovlivněno těmito vasodilatačními účinky, a to zejména v kombinaci se sexuální aktivitou. Mezi pacienty se zvýšenou citlivostí na vasodilatacia patří nemocní s obstrukcí odtoku krve z levé komory (např. aortální stenóza, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie) nebo pacienti se vzácným syndromem mnohočetné systémové atrofie manifestující se jako závažné zhoršení autonomní regulace krevního tlaku.

Sildenafil zvyšuje hypotenzivní účinek nitrátů (viz bod 4.3).

V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažných kardiovaskulárních příhod včetně infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris, náhlé srdeční smrti, komorové arytmie, mozkové hemorhagie, přechodných ischemických atak, hypertenze a hypotenze v časové souvislosti s užitím přípravku sildenafilu.

Většina z těchto pacientů, ale ne všichni, měla již dříve existující kardiovaskulární rizikové faktory. Řada hlášených příhod vznikla během nebo krátce po pohlavním styku a několik hlášených příhod vzniklo krátce po užití sildenafilu bez souvislosti se sexuální aktivitou. Není možné určit, zda tyto příhody lze přímo vztáhnout k těmto faktorům nebo jiným faktorům.

Priapismus

Přípravky k léčbě erektilní dysfunkce, včetně sildenafilu, je třeba používat opatrně u pacientů s anatomickou deformací penisu (jako je angulace, kavernózní fibróza nebo Peyroneova choroba) nebo u pacientů s onemocněními, která je predisponují k priapismu (jako je srpkovitá anémie, vícečetný myelom nebo leukémie).

Při použití sildenafilu po uvedení přípravku na trh byla hlášena protrahovaná erekce a priapismus. V případě erekce, která přetrvává déle než 4 hodiny, má pacient vyhledat okamžitou lékařskou pomoc. Pokud není priapismus okamžitě léčen, mohl by vést k poškození tkáně penisu a trvalé ztrátě potence.

Současné použití s jinými inhibitory PDE5 či jinými typy léčby erektilní dysfunkce

Bezpečnost a účinnost kombinace sildenafilu s jinými inhibitory PDE5 nebo s jinými léčivými přípravky na plicní arteriální hypertenzi (PAH) obsahujícími sildenafil (přípravek REVATIO) či s jinými léčbami erektilní dysfunkce nebyla zjišťována. Proto se případné použití těchto kombinací nedoporučuje.

Účinky na zrak

V souvislosti s užitím sildenafilu i jiných inhibitorů PDE5 byly spontánně hlášeny případy poruchy zraku (viz bod 4.8). V souvislosti s užitím sildenafilu i jiných inhibitorů PDE5 byly spontánně i z observační studie hlášeny případy vzácného onemocnění nearteritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) (viz bod 4.8). Je nutné pacienty poučit, aby v případě náhlé poruchy zraku přestali přípravek Grasil užívat a okamžitě vyhledali svého lékaře (viz bod 4.3).

Současné užívání s ritonavirem

Současné užívání sildenafilu s ritonavirem není doporučeno (viz bod 4.5).

Současné užívání s alfa-blokátory

Při podání sildenafilu pacientům užívajícím alfa-blokátory je třeba opatrnosti, protože souběžné podání může vést u citlivých jedinců k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.5). Ta se může nejpravděpodobněji objevit v průběhu 4 hodin po podání sildenafilu. Předtím, než je zahájena léčba sildenafilem, mají být pacienti hemodynamicky stabilizováni na léčbě alfa-blokátory, z důvodu minimalizace možného vzniku posturální hypotenze. Je třeba zvážit zahájení léčby sildenafilem dávkou 25 mg (viz bod 4.2). Pacienty je třeba poučit o tom, jak jednat, objeví-li se příznaky posturální hypotenze.

Účinek na krvácivost

Studie s lidskými trombocyty ukázaly, že sildenafil potencuje antiagregační účinek dihydrátu nitroprussidu sodného in vitro. K dispozici nejsou žádné informace o bezpečnosti podání sildenafilu pacientům s poruchami srážlivosti krve nebo aktivní vředovou chorobou. Proto je podávání sildenafilu

těmto pacientům nutné pečlivě uvážít.

Přípravek obsahuje sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

Ženy

Přípravek Grasil není indikován k použití u žen.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léků na sildenafil

In vitro studie

Metabolizmus sildenafilu je zprostředkován hlavně izoformou 3A4 (hlavní cesta) a izoformou 2C9 (vedlejší cesta) cytochromu P450 (CYP). Proto mohou inhibitory těchto izoenzymů snížit clearance sildenafilu a induktory těchto izoenzymů mohou zvýšit clearance sildenafilu.

In vivo studie

Populační farmakokinetická analýza klinických studií zjistila snížení clearance sildenafilu při současném podání s inhibitory CYP3A4 (jako jsou ketokonazol, erythromycin, cimetidin).

Ačkoli nebylo pozorováno zvýšení incidence nežádoucích účinků u těchto pacientů, při souběžném užití sildenafilu s inhibitory CYP3A4 má být jako úvodní podána dávka 25 mg.

Při současném podávání inhibitoru HIV proteázy ritonaviru (500 mg 2x denně), což je vysoce účinný inhibitor P450, se sildenafilem (jednorázová dávka 100 mg), došlo v ustáleném stavu k 300 % (4násobnému) zvýšení C_{max} sildenafilu a 1000 % (11násobnému) zvýšení AUC sildenafilu v plazmě. Po 24 hodinách byly plazmatické hladiny sildenafilu ještě přibližně 200 ng/ml, narozdíl od hladiny 5 ng/ml, která je obvyklá, pokud je sildenafil podáván samostatně. Tento nález je ve shodě s význačným účinkem ritonaviru na řadu P450 substrátů. Sildenafil nemá žádný vliv na farmakokinetiku ritonaviru. Na základě těchto farmakokinetických nálezů současné podávání sildenafilu s ritonavirem není doporučeno (viz bod 4.4) a za žádných okolností nesmí nejvyšší dávka sildenafilu v průběhu 48 hodin přesáhnout 25 mg.

Při současném podávání inhibitoru HIV proteázy sachinaviru (1200 mg 3x denně), který je inhibitorem CYP3A4, se sildenafilem (jednorázová dávka 100 mg), došlo ke 140% zvýšení C_{max} sildenafilu a 210% zvýšení AUC sildenafilu v plazmě. Sildenafil nemá žádný vliv na farmakokinetiku sachinaviru (viz bod 4.2). Lze očekávat, že účinnější inhibitory CYP3A4, jako je ketokonazol nebo itraconazol, budou mít výraznější účinky.

Při současném podání jednotlivé dávky 100 mg sildenafilu se středně silným inhibitorem CYP3A4 erythromycinem došlo v ustáleném stavu (500 mg erythromycinu 2x denně po dobu 5 dní) ke zvýšení systémové expozice sildenafilu o 182 % (AUC). U normálních zdravých dobrovolníků mužů nebyl prokázán účinek azithromycinu (v dávce 500 mg denně po dobu 3 dnů) na AUC, C_{max} , t_{max} , konstantu rychlosti vylučování nebo následný poločas sildenafilu či jeho hlavního cirkulujícího metabolitu. Současné podávání cimetidinu (800 mg), což je inhibitor cytochromu P-450 a nespecifický inhibitor CYP3A4, a sildenafilu (50 mg) zdravým dobrovolníkům vedlo k 56 % zvýšení plazmatických hladin sildenafilu.

Grapefruitový džus, který je slabým inhibitorem metabolismu CYP3A4 ve střevní stěně, může způsobit mírné zvýšení plazmatických hladin sildenafilu.

Jednorázové dávky antacida (hydroxid hořečnatý/ hydroxid hlinitý) neměly na biologickou dostupnost sildenafilu vliv.

Ačkoli nebyly provedeny specifické interakční studie pro všechny léčivé přípravky, populační farmakokinetická analýza neprokázala žádný účinek souběžné léčby na farmakokinetiku sildenafilu, pokud se uvažovaly skupiny léků jako inhibitory CYP2C9 (např. tolbutamid, warfarin, fenytoin),

inhibitory CYP2D6 (např. selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, tricyklická antidepresiva), thiazid a příbuzná diuretika, kličková a draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, blokátory kalciových kanálů, antagonisté beta-adrenoreceptorů nebo induktory metabolismu CYP-450 (jako např. rifampicin, barbituráty). Ve studii se zdravými mužskými dobrovolníky vedlo souběžné podání endotelinového antagonisty bosentanu (induktor CYP3A4 [středně silný], CYP2C9 a zřejmě i CYP2C19) v ustáleném stavu (125 mg 2x denně) se sildenafilem v ustáleném stavu (80 mg 3x denně) k 62,6 % snížení AUC a 55,4 % snížení $C_{\max}$ sildenafilu. Proto lze při souběžném podání se silnými induktory CYP3A4 jako je rifampicin, očekávat větší snížení plazmatických koncentrací sildenafilu.

Nikorandil je sloučeninou složenou z aktivátoru draslíkového kanálu a nitrátu. Z důvodu přítomnosti nitrátové složky existuje potenciál k závažným interakcím mezi sildenafilem a nikorandilem.

Účinky sildenafilu na jiné léky

In vitro studie

Sildenafil je slabý inhibitor isoform 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 cytochromu P-450 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Za předpokladu maximálních plazmatických koncentrací cca $1 \mu M$ po doporučených dávkách není pravděpodobné, že by přípravek Grasil změnil clearance substrátů těchto isoenzymů.

Nejsou žádné údaje o interakci mezi sildenafilem a nespecifickými inhibitory fosfodiesterázy, jako je např. theofylin nebo dipyridamol.

In vivo studie

Ve shodě se známými účinky na metabolismus oxidu dusnatého/cGMP (viz bod 5.1), se ukázalo, že sildenafil je schopen potencovat hypotenzní účinky nitrátů. Jeho současné užití s látkami schopnými uvolňovat oxid dusnatý nebo s nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).

Riocigvát: Predklinické studie ukázaly aditivní systémový účinek při snižování krevního tlaku, když byly inhibitory PDE5 kombinovány s riocigvátem. V klinických studiích bylo prokázáno, že riocigvát zesiluje hypotenzní účinek inhibitorů PDE5. U sledované populace nebyl prokázán příznivý klinický účinek kombinace. Současné užívání riocigvátu s PDE5 inhibitory, včetně sildenafilu, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Při souběžném podání sildenafilu pacientům užívajícím alfa-blokátory je třeba opatrnosti, protože souběžné podání může vést u citlivých jedinců k symptomatické hypotenzi. Ta se může nejpravděpodobněji objevit v průběhu 4 hodin po podání sildenafilu (viz body 4.2 a 4.4). Ve třech specifických studiích lékových interakcí, byl pacientům s benigní hyperplazií prostaty (BPH), kteří byli stabilizováni na léčbě doxazosinem, současně podáván alfa-blokátor doxazosin (4 mg a 8 mg) a sildenafil (25 mg, 50 mg a 100 mg).

Během studie bylo u této populace pozorováno průměrné dodatečné snížení krevního tlaku vleže o 7/7 mmHg, 9/5 mmHg resp. o 8/4 mmHg a průměrné dodatečné snížení krevního tlaku ve stoje o 6/6 mmHg, 11/4 mmHg resp. o 4/5 mmHg. Při současném podání sildenafilu a doxazosinu pacientům, stabilizovaným na léčbě doxazosinem, se vzácně objevila hlášení o pacientech, kteří prodělali symptomatickou posturální hypotenzi. Tato hlášení zahrnovala závratě a mdloby, nikoliv však synkopu.

Nebyly prokázány žádné podstatné interakce při současném podání sildenafilu (50 mg) s tolbutamidem (250 mg) nebo s warfarinem (40 mg), které jsou metabolizovány CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) nepotencoval prodloužení času krvácivosti, způsobené kyselinou acetylsalicylovou (150 mg).

U zdravých dobrovolníků nepotencoval sildenafil (50 mg) hypotenzní účinky alkoholu, pokud průměrné maximální hladiny alkoholu v krvi dosáhly hodnot 80 mg/dl.

Při rozboru následujících skupin antihypertenziv: diuretika, beta-blokátory a ACE inhibitory, blokátory receptorů pro angiotensin II, antihypertenzní přípravky (vazodilatačně a centrálně účinkující), blokátory adrenergních neuronů, blokátory kalciových kanálů a beta-blokátory, se neprokázal žádný rozdíl v

profilu nežádoucích účinků u nemocných užívajících sildenafil ve srovnání s nemocnými užívajícími placebo. Ve specifické interakční studii, ve které byl sildenafil (100 mg) současně podáván s amlodipinem nemocným s hypertenzí, došlo k přídatnému snížení systolického krevního tlaku vleže o 8 mmHg. Odpovídající přídatné snížení diastolického krevního tlaku vleže bylo 7 mmHg. Tyto hodnoty přídatného snížení krevního tlaku měly stejný rozsah jako hodnoty, které byly pozorovány, pokud byl sildenafil podáván zdravým dobrovolníkům samostatně (viz bod 5.1).

Sildenafil (100 mg) neovlivňoval farmakokinetiku v ustáleném stavu inhibitorů HIV proteázy sachinaviru a ritonaviru, což jsou oba substráty CYP3A4.

U zdravých mužských dobrovolníků mělo souběžné podání sildenafilu v ustáleném stavu (80 mg 3x denně) a bosentanu (125 mg 2x denně) za následek 49,8 % nárůst AUC bosentanu a 42% nárůst C_{max} bosentanu.

Přidání jedné dávky sildenafilu ke kombinaci sakubitril/valsartan v rovnovážném stavu u pacientů s hypertenzí bylo spojeno s významně větším poklesem krevního tlaku v porovnání s podáváním samotné kombinace sakubitril/valsartan. Proto je potřeba postupovat opatrně při zahájení podávání sildenafilu u pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Grasil není indikován k použití u žen.

Neexistují žádné adekvátní a dobře kontrolované studie u těhotných nebo kojících žen.

V reprodukčních studiích u potkanů a králíků nebyly po perorálním podání sildenafilu zjištěny žádné významné nežádoucí účinky.

Neprojevilo se žádný účinek na motilitu nebo morfologii spermií po jednorázových perorálních dávkách 100 mg sildenafilu u zdravých dobrovolníků (viz bod 5.1).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Grasil může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Závratě a poruchy vidění byly hlášeny jako nežádoucí účinky v klinických studiích se sildenafilem. Nemocní by proto měli znát svoji reakci na přípravek Grasil dříve, než budou řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil sildenafilu byl vytvořen na základě zkušeností 9570 pacientů v 74 dvojitě zaslepených klinických studiích kontrolovaných placebem. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů užívajících sildenafil v klinických studiích byly bolest hlavy, návaly, dyspepsie, zduření nosní sliznice, závratě, nauzea, nával horka, poruchy vidění, cyanopsie a rozmazané vidění.

Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh byly získány v období delším než 10 let. Vzhledem k tomu, že držitel rozhodnutí o registraci nejsou všechny nežádoucí účinky nahlášeny ane jsou tedy zahrnuty v datábázi nežádoucích účinků, nelze u nich spolehlivě stanovit četnost.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce jsou podle orgánových systémů a četnosti seřazeny všechny klinicky významné nežádoucí účinky, které se vyskytly v klinických studiích s četností vyšší než u placeba (velmi časté ($\geq 1/10$), časté

($\geq 1/100$ a $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ a $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ a $<1/1000$). V každé četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Klinicky významné nežádoucí účinky hlášené s četností vyšší než u placebo z kontrolovaných klinických studií a klinicky významné nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ a $<1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ a $<1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$)
Infekce infestace a			Rinitida	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať	Somnolence, hypestezie	Cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, záchvat,* opakovaný záchvat,* synkopa
Poruchy oka		Změny barevného vidění**, poruchy vidění, rozmazané vidění,	Poruchy slzení***, bolest oka, fotofobie, oční hyperemie, zraková percepce jasu, konjunktivita	Nearteritická přední ischemická neuropatie optického nervu (NAION)*, retinální cévní okluze*, retinální krvácení, arteriosklerotická retinopatie, porucha sítnice, glaukom, defekt zorného pole, diplopie, snížená zraková ostrost, myopie, astenopie, sklivcové zákalky, porucha duhovky, mydriáza, halo efekt, edém oka, otok oka, porucha oka, hyperemie spojivky, podráždění oka, abnormální pocit v oku, edém očního víčka, změny zabarvení skléry
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo, tinnitus	Hluchota
Srdeční poruchy			Tachykardie, palpitace	Náhlá srdeční smrt*, infarkt myokardu, komorová arytmie*, atriální fibrilace, nestabilní angina pectoris
Cévní poruchy		Zrudnutí, nával horka	Hypertenze, hypotenze	
Respirační, hrudní mediastinální poruchy a		Zduření nosní sliznice	Epistaxe, zduření vedlejší nosní dutiny	Pocit stažení hrdla, otok nosní sliznice, suchost v nose

Gastrointestinální poruchy		Nauzea, dyspepsie	Refluxní choroba jícnu, zvracení, bolest horní poloviny břicha, sucho vstech	Orální hypestezie
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Vyrážka	Stevens-Johnsonův syndrom (SJS)*, toxická epidermální nekrolýza (TEN)*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Myalgie, bolest v končetině	
Poruchy ledvin a močových cest			Hematurie	
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Krvácení z penisu, priapismus*, hematospermie, zvýšená erekce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Bolest na hrudi, únava, pocit horka	Podrážděnost
Vyšetření			Zvýšená srdeční frekvence	

*Hlášeno pouze po uvedení přípravku na trh

**Distorze barevného vidění: chloropsie, chromatopsie, cyanopsie, erytropsie a xantopsie

***Poruchy slzení: suché oko, porucha slzení a zvýšené slzení

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48,
100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Ve studiích u zdravých dobrovolníků s jednotlivou dávkou až 800 mg byly nežádoucí účinky podobné nežádoucím účinkům, pozorovaným při nižších dávkách, jejich incidence a závažnost však byla zvýšena. Užitím dávky 200 mg nedocházelo ke zvýšené účinnosti, ale zvyšovalo se množství nežádoucích účinků (bolest hlavy, návaly, závratě, dyspepsie, zduření nosní sliznice, porušené vidění).

V případech předávkování je nutno podle potřeby zavést standardní podpurná opatření. Nelze předpokládat, že by dialýza zrychlila clearance, protože sildenafil se váže ve vysoké míře na plazmatické proteiny a nevylučuje se močí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologika, léky používané při poruchách erekce, ATC kód: G04BE03.

Mechanismus účinku

Sildenafil představuje formu perorální léčby erektilní dysfunkce. V přirozených podmínkách, tj. při sexuální stimulaci, obnovuje porušenou erektilní funkci zvýšením přítoku krve do penisu.

Fyziologickým mechanismem při erekci penisu je uvolňování oxidu dusnatého (NO) v corpus cavernosum během sexuální stimulace. Oxid dusnatý aktivuje enzym guanylátcyklázu, výsledkem jsou zvýšené hladiny cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP), vedoucí k uvolnění hladkého svalstva v corpus cavernosum, což umožní přítok krve.

Sildenafil je účinný a selektivní inhibitor cGMP specifické fosfodiesterázy typu 5 (PDE5) v corpus cavernosum, kde je PDE5 zodpovědná za degradaci cGMP. Sildenafil má periferní místo účinku na erekci. Sildenafil nemá žádný přímý relaxační účinek na izolované lidské corpus cavernosum, avšak významně zesiluje relaxační účinek NO na tuto tkáň. Při aktivaci dráhy NO/cGMP, k níž při sexuální stimulaci dochází, má inhibice PDE5 sildenafilem za následek zvýšení hladin cGMP v corpus cavernosum. Proto je k zajištění zamýšleného příznivého farmakologického účinku sildenafilu nutná sexuální stimulace.

Farmakodynamické účinky

Studie *in vitro* prokázaly, že sildenafil je selektivní k PDE5, která se účastní procesu erekce. Jeho účinek je mnohem silnější na PDE5 než na jiné známé izoformy fosfodiesterázy. Má také 10x vyšší selektivitu k PDE5 než k PDE6, která se účastní na kaskádě převodu světla v sítnici. Při maximálních doporučených dávkách má 80x vyšší selektivitu k PDE5 než k PDE1 a více než 700x vyšší selektivitu k PDE5 než PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 a 11. Sildenafil má především vyšší (více než 4000x) selektivitu k PDE5 oproti PDE3, což je cAMP-specifická izoforma fosfodiesterázy účastnící se kontroly srdeční kontraktility.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pro zhodnocení doby nutné k dosažení erekce při adekvátní sexuální stimulaci byly provedeny dvě klinické studie. Ve studii s penilní plethysmografií (RigiScan) u pacientů na lačno byl medián po užití sildenafilu pro dosažení erekce o 60 % rigidity (dostatečné pro pohlavní styk) 25 min. (rozmezí 12-37 min.). V další RigiScan studii byl sildenafil schopen umožnit erekci v odpověď sexuální stimulaci ještě 4-5 hodin po užití dávky.

Sildenafil působí mírné a přechodné snížení krevního tlaku, které ve většině případů nemá žádný klinický efekt. Po dávce 100 mg per os sildenafilu bylo průměrné maximální snížení krevního tlaku vleže 8,4 mmHg. Odpovídající změna diastolického krevního tlaku vleže byla 5,5 mmHg. Toto snížení krevního tlaku je ve shodě s vazodilatačním účinkem sildenafilu, pravděpodobně následkem zvýšených hladin cGMP v cévní hladké svalovině. Jednotlivé dávky sildenafilu až do 100 mg per os neměly žádný klinicky významný účinek na EKG u zdravých dobrovolníků.

Ve studii sledující hemodynamické účinky jednorázové perorální dávky sildenafilu 100 mg u 14 pacientů s těžkou formou ischemické choroby srdeční (ICHS) (stenóza větší než 70 % minimálně na jedné koronární tepně) došlo k průměrnému poklesu systolického krevního tlaku v klidu o 7 % a diastolického krevního tlaku o 6 % oproti výchozím hodnotám. Průměrný plicní systolický tlak poklesl o 9 %. Sildenafil neměl žádný účinek na minutový objem a nezhoršoval průtok krve stenotickými koronárními tepnami.

Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie hodnotila odpověď na tělesnou zátěž u 144 pacientů s erektilní dysfunkcí a chronickou stabilní anginou pectoris, kteří pravidelně užívali antianginózní léčbu (kromě nitrátů). Výsledky při srovnání sildenafilu a placeba neprokázaly žádné klinicky významné rozdíly v době do vzniku stenokardií znemožňujících další zátěž.

U některých jedinců byly 1 hodinu po podání dávky 100 mg pomocí Farnsworthova-Munsellova testu se 100 odstíny barev zjištěny mírné a přechodné změny v rozlišování barev (modrá/zelená), přičemž 2 hodiny po podání již nebyly žádné účinky pozorovatelné. Předpokládaný mechanismus této změny

v rozlišování barev souvisí s inhibicí PDE6, která se podílí na kaskádě převodu světla na sítnici. Sildenafil nemá žádný vliv na ostrost zraku ani na citlivost na kontrast. V malé placebem kontrolované studii u pacientů s prokázanou věkem podmíněnou makulární degenerací (n=9) nebyly po sildenafilu (jednorázová dávka, 100 mg) prokázány žádné signifikantní změny při provedených očních vyšetřeních (zraková ostrost, Amslerova mřížka, test rozlišení barev simulující světla na semaforu, Humphreyův perimetr a fotostres).

U zdravých dobrovolníků neměla dávka 100 mg per os žádný účinek na motilitu nebo morfologii spermatu (viz bod 4.6).

Další informace o klinických studiích

V klinických studiích byl sildenafil podán více než 8000 nemocným ve věku 19-87 let. Byly zastoupeny následující skupiny nemocných: starší nemocní (19,9 %), nemocní s hypertenzí (30,9 %), diabetici (20,3 %), s ischemickou chorobou srdeční (5,8 %), s hyperlipidemií (19,8 %), poraněním (0,6 %), depresí (5,2 %), nemocní po transuretrální resekci prostaty (3,7 %), radikální prostatektomií (3,3 %). Následující skupiny byly buď vyloučeny z klinických studií nebo nebyly dostatečně zastoupeny: nemocní po operaci v malé pánvi, po radioterapii, nemocní se závažnou ledvinou nebo jaterní poruchou a nemocní s některými kardiovaskulárními potížemi (viz bod 4.3).

Ve studiích s fixní dávkou uvádělo zlepšení erekce díky léčbě 62 % pacientů s dávkou 25 mg, 74 % s dávkou 50 mg a 82 % s dávkou 100 mg, a to ve srovnání s 25 % při použití placeba. V kontrolovaných klinických studiích byl počet nemocných užívajících sildenafil, kteří odstoupili ze studie, nízký a srovnatelný s placebem.

Ve všech studiích byl podíl nemocných uvádějících zlepšení při léčbě sildenafilem následující: erektilní dysfunkce (ED) psychogenního původu (84 %), smíšené ED (77 %), organické ED (68 %), starší nemocní (67 %), diabetici (59 %), ICHS (69 %), hypertenze (68 %), TURP (61 %), radikální prostatektomie (43 %), poranění míchy (83 %), deprese (75 %). V dlouhodobých studiích přetrvávala bezpečnost a účinnost sildenafilu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií se sildenafilem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě erektilní dysfunkce (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Sildenafil se rychle vstřebává. Maximálních pozorovaných plazmatických koncentrací se dosahuje za 30 - 120 minut (medián 60 minut) po podání perorální dávky ve stavu na lačno. Průměrná absolutní biologická dostupnost po perorální dávce je 41 % (rozmezí 25-63 %). Po perorálním podání dávky sildenafilu se hodnoty AUC a C_{max} zvyšují úměrně s dávkou v celém rozsahu doporučených dávek (25-100 mg).

Při podání sildenafilu spolu s jídlem se rychlost absorpce snižuje s průměrným zpožděním t_{max} o 60 minut a průměrným snížením C_{max} o 29 %.

Distribuce

Průměrný distribuční objem při ustáleném stavu (V_d) sildenafilu je 105 l, což naznačuje distribuci do tkání. Po jednorázově podané perorální dávce 100 mg činí průměrná hodnota maximální celkové plazmatické koncentrace sildenafilu přibližně 440 ng/ml (CV 40 %). Protože sildenafil a jeho hlavní cirkulující metabolit N-desmetyl se váží na plazmatické proteiny z 96 %, má to za následek průměrnou hodnotu maximální plazmatické koncentrace volného sildenafilu 18 ng/ml (38 nM). Vazba na proteiny nezávisí na celkové koncentraci léku.

U zdravých dobrovolníků, jimž byl podán sildenafil (jednorázová dávka 100 mg) bylo v ejakulátu 90 minut po podání dávky přítomno méně než 0,0002 % (průměr 188 ng) podané dávky.

Biotransformace

Sildenafil se vylučuje převážně pomocí jaterních mikrosomálních isoenzymů CYP3A4 (hlavní cesta) a CYP2C9 (vedlejší cesta). Hlavní cirkulující metabolit je výsledkem N-demetylace sildenafilu. Tento metabolit vykazuje profil selektivity vůči fosfodiesteráze podobný profilu sildenafilu a *in vitro* potenci vůči PDE5 ve výši přibližně 50 % mateřské látky. Plazmatické koncentrace tohoto metabolitu dosahují přibližně 40 % hodnot zjištěných u sildenafilu. Metabolit N-desmetyl se dále biotransformuje, s terminálním poločasem přibližně 4 hodin.

Eliminace

Celková clearance sildenafilu z organismu je 41 l/hod s výsledným terminálním poločasem 3-5 hod. Po perorálním nebo intravenózním podání se sildenafil vylučuje ve formě metabolitů převážně stolicí (přibližně 80 % perorálně podané dávky) a v menší míře močí (přibližně 13 % perorálně podané dávky)

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Starší pacienti

Zdraví starší pacienti (65 let a více) vykazovali sníženou clearance sildenafilu, výsledkem byla přibližně o 90 % vyšší plazmatická koncentrace sildenafilu a účinného N-desmetyl metabolitu ve srovnání se zdravými mladými dobrovolníky (18-45 let). Vzhledem k rozdílu vazby na bílkoviny plazmy závislému na věku, byl odpovídající vzestup volné plazmatické koncentrace sildenafilu přibližně 40 %.

Renální nedostatečnost

U dobrovolníků s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance creatininu = 30-80 ml/min) nebyla farmakokinetika sildenafilu po podání jednorázové dávky 50 mg změněna. Střední AUC a C_{max} N-desmetyl metabolitu vzrostla až o 126 %, resp. 73 % ve srovnání s hodnotami věkově srovnatelných dobrovolníků bez poruchy renální funkce. Tyto odlišnosti ale nebyly vzhledem k vysoké mezisubjektové variabilitě statisticky signifikantní. U dobrovolníků s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance creatininu <30 ml/min) byla snížena clearance sildenafilu. To mělo za následek vzestup AUC a C_{max} o 100 %, resp. 88 % ve srovnání se stejně starými dobrovolníky bez renální poruchy. Navíc došlo k podstatnému zvýšení hodnot AUC a C_{max} o 200 %, resp. 79 % pro N-desmetyl metabolit.

Jaterní nedostatečnost

U dobrovolníků s lehkou až středně těžkou cirhózou jater (Child-Pugh klasifikace A a B) byla clearance sildenafilu snížena, což vedlo ke zvýšení hodnot AUC (o 84 %) a C_{max} (o 47 %) ve srovnání s hodnotami věkově srovnatelných dobrovolníků bez poruchy funkce jater. Farmakokinetika sildenafilu u nemocných s těžkou poruchou funkce jater nebyla studována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

mikrokrystalická celulóza
hydrogenfosforečnan vápenatý (E341)
sodná sůl kroskarmelosy
hypromelosa (5cP) (E464)
koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

magnesium-stearát (E470b)

Potah tablety:

Hypromelosa (E464)

Polydextrosa (E1200)

oxid titaničitý (E171)

indigokarmín (E132)

mastek (E553b)

maltodextrin

triglyceridy se středním řetězcem

žlutý oxid železitý (E127)

triacetin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný PVC/PVDC/Al blistr obsahující 2, 4, 8, 12 nebo 24 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.

V Borovičkách 278

252 26 Kosůř

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

83/137/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 11. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 8. 2022