

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sildenafil Accord 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje sildenafilum 100 mg (ve formě sildenafili citras).
Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy 1,2 mg v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Sildenafil Accord 100 mg: modré eliptické, bikonvexní potahované tablety, s vyraženým číslem "100" na jedné straně a hladké na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Léčba erektilní dysfunkce u mužů, pod kterou rozumíme neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci dostatečnou k umožnění pohlavního styku.

Pro dosažení účinku přípravku Sildenafil Accord 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 frekvence dávkování je jedenkrát denně. Pokud se přípravek Sildenafil Accord užije současně s jídlem, může dojít ke zpoždění nástupu účinku ve srovnání se stavem nalačno (viz bod 5.2).

Přípravek Sildenafil Accord v silách 25 mg a 50 mg není v ČR registrován, na trhu jsou k dispozici jiné přípravky s obsahem sildenafilu v silách 25 mg a 50 mg.

Zvláštní populace

Starší pacienti:

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

Porucha funkce ledvin:

Dávkování popsané v bodě "Použití u dospělých" se vztahuje na pacienty s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu = 30-80 ml/min).

Protože clearance sildenafilu je u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu

< 30 ml/min) snížena, doporučuje se zahájit léčbu dávkou 25 mg. Podle účinnosti a snášenlivosti lze dávku zvýšit na 50 mg či 100 mg.

Porucha funkce jater:

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

Pediatrická populace:

Přípravek Sildenafil Accord není určen pro děti a dospívající do 18 let věku.

Použití u pacientů užívajících jiné léky:

S výjimkou ritonaviru, jehož současné užití se sildenafilem není doporučeno (viz bod 4.4), má být u pacientů, kteří současně užívají přípravky inhibující CYP3A4 jako počáteční dávka užitá dávka 25 mg (viz bod 4.5).

Před zahájením léčby sildenafilem mají být pacienti léčení alfa-blokátory na této léčbě stabilizováni, 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.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku 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), bylo prokázáno, 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 inhibitorů PDE5, včetně sildenafilu, se stimulátory guanylátcyklázy, jako je riocigvát, je kontraindikováno, protože může potenciálně vést k symptomatické hypotenzii (viz bod 4.5).

Přípravky k léčbě erektilní dysfunkce, mezi které patří sildenafil, nemají užívat muži, pro které není sexuální aktivita vhodná (např. pacienti se závažnými kardiovaskulárními chorobami, jako je nestabilní angina pectoris nebo těžké srdeční selhání).

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

Bezpečnost sildenafilu nebyla studována u následujících podskupin pacientů, a proto jeho použití je u nich kontraindikováno: těžká porucha funkce jater, hypotenze (TK < 90/50 mm Hg), nedávno prodělaná cévní mozková příhoda nebo infarkt myokardu a také potvrzené hereditární degenerativní postižení sítnice, jako je např. retinitis pigmentosa (malá část těchto pacientů má genetické postižení retinálních fosfodiesteráz).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Aby bylo možno určit diagnózu erektilní dysfunkce a stanovit možné příčiny, je třeba u pacienta 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 vasodilatační

vlastnosti, jejichž výsledkem je malé a přechodné snížení tlaku krve (viz bod 5.1). Před předepsáním sildenafilu mají 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 pacienti s výtokovou obstrukcí 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.

Přípravek Sildenafil Accord zvyšuje hypotenzní účinek nitrátů (viz bod 4.3).

V období po uvedení sildenafilu na trh byly hlášeny případy závažných kardiovaskulárních příhod včetně infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris, náhlé srdeční smrti, komorové arytmie, mozkové hemoragie, tranzitorních ischemických atak, hypertenze a hypotenze v časové souvislosti s použitím sildenafilu. Většina z těchto pacientů, ale ne všichni, měla již přítomné kardiovaskulární rizikové faktory. Řada hlášených příhod vznikla během nebo krátce po pohlavním styku a několik hlášených příhod vzniklo krátce po použití sildenafilu bez souvislosti se sexuální aktivitou. Není možné určit, zda tyto příhody mají přímou souvislost s těmito nebo s jinými faktory.

Priapismus

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

Při použití sildenafilu po uvedení přípravku na trh byla hlášena protražovaná 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 či s jinými léčbami erektilní dysfunkce nebyla zjišťována. Proto se případné použití těchto kombinací nedoporučuje.

Vliv 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 (viz bod 4.8). Je nutné pacienty poučit, aby v případě jakékoli náhlé poruchy zraku přestali přípravek Sildenafil Accord 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-blokátor je třeba opatrnosti, protože souběžné podání může vést u citlivých jedinců k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.5). Ta se může nejpravděpodobněji objevit během 4 hodin po podání sildenafilu. Předtím, než je zahájena léčba sildenafilem, mají být pacienti hemodynamicky stabilizováni na léčbě alfa-blokátorem, 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, co mají dělat, objeví-li se příznaky posturální hypotenze.

Vliv na krvácivost

Studie s lidskými trombocyty ukázaly, že sildenafil potencuje antiagregační účinek nitroprusidu sodného *in vitro*. Neexistují informace o bezpečnosti podání sildenafilu pacientům s poruchami srážlivosti krve nebo aktivní vředovou chorobou. Proto je před podáváním sildenafilu těmto pacientům nutné pečlivě vyhodnotit přínosy a rizika této léčby.

Potahová vrstva přípravku Sildenafil Accord obsahuje laktózu. Přípravek Sildenafil Accord nemají užívat pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Ženy

Sildenafil Accord není určen pro ženy.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léků na sildenafil

Studie in vitro

Metabolismus 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.

Studie in vivo

Populační farmakokinetická analýza dat z klinických studií zjistila snížení clearance sildenafilu při současném podání s inhibitory CYP3A4 (jako je ketokonazol, erythromycin a cimetidin). I když nebylo pozorováno zvýšení výskytu 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% (čtyřnásobnému) zvýšení C_{max} sildenafilu a 1000% (11násobnému) zvýšení AUC sildenafilu v plazmě. Po 24 hodinách byly plazmatické hladiny sildenafilu ještě přibližně 200 ng/ml, na rozdíl od hladiny 5 ng/ml, která je obvyklá, pokud je sildenafil podáván samostatně. Tento nálezn je ve shodě s význačným účinkem ritonaviru na řadu substrátů P450. Sildenafil nemá žádný vliv na farmakokinetiku ritonaviru. Na základě těchto farmakokinetických nálezů se současné podávání sildenafilu s ritonavirem nedoporučuje (viz bod 4.4) a za žádných okolností nesmí maximální dávka sildenafilu přesáhnout 25 mg v průběhu 48 hodin.

Při současném podávání inhibitoru HIV proteázy sachinaviru (1200 mg 3x denně), který je inhibitorem CYP3A4, se sildenafilem (jednorázová dávka 100 mg), došlo v ustáleném stavu ke 140% zvýšení C_{max} sildenafilu a 210% zvýšení AUC sildenafilu. 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 užití 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 P450 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 současně podávaných léků 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 kalium šetřící diuretika, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, 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 možnost závažných interakcí mezi sildenafilem a nikorandilem.

Účinky sildenafilu na jiné léky

Studie in vitro

Sildenafil je slabý inhibitor izoforem 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 Sildenafil Accord změnil clearance substrátů těchto izoenzymů.

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

Studie in vivo

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: Předklinické 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).

Souběžné podání sildenafilu pacientům užívajícím alfa-blokátory může vést u citlivých jedinců k symptomatické hypotenzii. Ta se může nejpravděpodobněji objevit během 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). Ve studiích bylo u této populace pozorováno průměrné další snížení krevního tlaku vleže o 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg, resp. o 8/4 mm Hg a průměrné další snížení krevního tlaku ve stoje o 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg, resp. o 4/5 mm Hg. Při současném podání sildenafilu a doxazosinu pacientům, stabilizovaným na léčbě doxazosinem, byly ojediněle hlášeny případy symptomatické posturální hypotenze. Jednalo se o závratě a točení hlavy, 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 doby 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 inhibitory ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin II, antihypertenziva (vasodilatancia a centrálně účinkující), blokátory adrenergických neuronů, blokátory kalciových kanálů a alfa-blokátory, se neprokázal žádný rozdíl v

profilu nežádoucích účinků u pacientů užívajících sildenafil ve srovnání s pacienty užívajícími placebo. Ve specifické interakční studii, ve které byl sildenafil (100 mg) současně podáván s amlodipinem pacientům s hypertenzí, došlo k dalšímu snížení systolického krevního tlaku vleže o 8 mm Hg. Odpovídající další snížení diastolického krevního tlaku vleže bylo 7 mm Hg. Tyto hodnoty dalšího snížení krevního tlaku měly stejnou velikost jako hodnoty, které byly pozorovány při podávání sildenafilu 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 sakubitřil/valsartan v rovnovážném stavu u pacientů s hypertenzí bylo spojeno s významně větším poklesem krevního tlaku v porovnání podáváním samotné kombinace sakubitřil/valsartan. Proto je potřeba postupovat opatrně při zahájení podávání sildenafilu u pacientů léčených kombinací sakubitřil/valsartan.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Sildenafil Accord 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.

Nebyl pozorován žádný vliv na pohyblivost nebo morfologii spermií po podání jednorázových perorálních dávek 100 mg sildenafilu zdravým dobrovolníkům (viz bod 5.1).

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

Závratě a poruchy vidění byly hlášeny jako nežádoucí účinky v klinických studiích se sildenafilem. Pacienti proto mají znát svoji reakci na přípravek Sildenafil Accord dříve, než budou řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení sildenafilu na trh byly získány v období delším než 10 let. Vzhledem k tomu, že všechny nežádoucí účinky nejsou hlášeny držiteli rozhodnutí o registraci a nejsou zahrnuty do bezpečnostní databáze, nelze u nich spolehlivě stanovit jejich frekvenci.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce jsou podle orgánových systémů a četnosti seřazeny všechny klinicky významné nežádoucí účinky, které se vyskytly v klinických studiích s frekvencí vyšší než u placeba (velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Klinicky významné nežádoucí účinky hlášené s frekvencí vyšší než u placeba v kontrolovaných klinických studiích a klinicky významné nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10000 až <1/1000)
Infekce a infestace			rinitida	
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita	
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	závrať	somnolence, hypestezie	cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, záchvat*, recidiva záchvatu*, synkopa
Poruchy oka		změny barevného vidění**, poruchy zraku, rozmazané vidění	poruchy slzení***, bolest oka, fotofobie, fotopsie, oční hyperémie, zraková percepce jasu, konjunktivitida	nearteritická přední ischemická neuropatie optického nervu (NAION)*, retinální cévní okluze*, retinální krvácení, arteriosklerotická retinopatie, onemocnění sítnice, glaukom, defekt zorného pole, diplopie, snížená zraková ostrost, myopie, astenopie, sklivcové zákalky, onemocnění duhovky, mydriáza, halo vidění, edém oka, otok oka, onemocnění oka, hyperémie spojivky, podráždění oka, neobvyklý pocit v oku, otok očního víčka, změny zabarvení skléry
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo, tinitus	hluchota
Srdeční poruchy			tachykardie, palpitace	náhlá srdeční smrt*, infarkt myokardu, komorová

				arytmie*, fibrilace síní, nestabilní angina pectoris
Cévní poruchy		zrudnutí, návaly horka	hypertenze, hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		zduření nosní sliznice	epistaxe, zduření vedlejší nosní dutiny	Pocit stažení hrdla, nosní edém, suchost v nosu
Gastrointestinální poruchy		nauzea, dyspepsie	refluxní choroba jícnu, zvracení, bolest horní poloviny břicha, sucho v ústech	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				penilní hemoragie, 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.

** Zkreslení 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologika, léčiva používaná při poruchách erekce. ATC kód G04B E03.

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, což má za následek zvýšené hladiny cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP), vedoucí k uvolnění hladkého svalstva v corpus cavernosum, což umožní přítok krve.

Sildenafil je silný 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 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 než k 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 nalačno byla po užití sildenafilu střední doba pro dosažení erekce o 60% rigiditě (dostatečné pro pohlavní styk) 25 min (rozmezí 12-37 min.). V další studii používající RigiScan byl sildenafil schopen umožnit erekci v odpověď na sexuální stimulaci ještě za 4-5 hodin po užití dávky.

Sildenafil působí mírné a přechodné snížení krevního tlaku, které ve většině případů nemá žádné klinické účinky. Po dávce 100 mg sildenafilu per os bylo průměrné maximální snížení krevního tlaku vleže 8,4 mm Hg. Odpovídající změna diastolického krevního tlaku vleže byla 5,5 mm Hg. Toto snížení krevního tlaku je ve shodě s vasodilatačním účinkem sildenafilu, pravděpodobně následkem zvýšených hladin cGMP v hladké svalovině cév. Jednorázové 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.

Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii sledující odpověď na tělesnou zátěž u 144 pacientů s erektilní dysfunkcí a chronickou stabilní anginou pectoris, kteří pravidelně užívali antianginózní léčbu (kromě nitrátů), nebyly při srovnání sildenafilu a placeba prokázány 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), avšak za 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 zrakovou ostrost ani na citlivost na kontrast. V malé placebem kontrolované studii u pacientů s prokázanou věkem podmíněnou makulární degenerací v časném stadiu (n = 9) nebyly po sildenafilu (jednorázová dávka, 100 mg) prokázány žádné významné 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 spermií (viz bod 4.6).

Další informace o klinických studiích

V klinických studiích byl sildenafil podán více než 8000 pacientům ve věku 19-87 let. Byly zastoupeny následující skupiny pacientů: starší pacienti (19,9%), pacienti s hypertenzí (30,9%), diabetici (20,3%), s ischemickou chorobou srdeční (5,8%), hyperlipidemií (19,8%), poraněním míchy (0,6%), depresí (5,2%), pacienti po transuretrální resekci prostaty (3,7%), radikální prostatektomií (3,3%). Následující skupiny byly buď vyloučeny z klinických studií, nebo nebyly dostatečně zastoupeny: pacienti po operaci v malé pánvi, po radioterapii, pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin nebo jater a pacienti s některými kardiovaskulárními chorobami (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 pacientů užívajících sildenafil, kteří odstoupili ze studie, nízký a srovnatelný s placebem.

Ve všech studiích byl podíl pacientů uvádějících zlepšení při léčbě sildenafilem následující: erektilní dysfunkce (ED) psychogenního původu (84%), smíšená ED (77%), organická ED (68%), starší pacienti (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 (EMA) rozhodla o zrušení povinnosti předložit výsledky studií se sildenafilem u všech podskupin pediatrické populace pro léčbu erektilní dysfunkce. Viz bod 4.2 pro informace o použití u dětí.

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 nalačno. 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 sildenafilu v ustáleném stavu (V_d) je 105 l, což ukazuje na 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 N-desmetylovaný metabolit) se váže na plazmatické bílkoviny z 96%, má to za následek průměrnou hodnotu maximální plazmatické koncentrace volného sildenafilu 18 ng/ml (38 nM). Vazba na bílkoviny nezávisí na celkové koncentraci léčiva.

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 izoenzymů CYP3A4 (hlavní cesta) a CYP2C9 (vedlejší cesta). Hlavní cirkulující metabolit je výsledkem N-demethylace sildenafilu. Tento metabolit vykazuje profil selektivity vůči fosfodiesteráze podobný profilu sildenafilu a *in vitro* sílu vůči PDE5 ve výši přibližně 50% mateřské látky. Plazmatické koncentrace tohoto metabolitu dosahují přibližně 40% hodnot zjištěných u sildenafilu. N-desmetylovaný metabolit podléhá dále biotransformaci a jeho terminální poločas je přibližně 4 hodiny.

Eliminace

Celková clearance sildenafilu z organismu je 41 l/h s výsledným terminálním poločasem 3-5 h. 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 vlastnosti u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti

Zdraví starší dobrovolníci (od 65 let věku) vykazovali sníženou clearance sildenafilu, což vedlo k přibližně o 90 % vyšší plazmatické koncentraci sildenafilu a účinného N-desmetylovaného metabolitu ve srovnání se zdravými mladými dobrovolníky (18-45 let). Vzhledem k rozdílu vazby na plazmatické bílkoviny závislému na věku, byl odpovídající vzestup volné plazmatické koncentrace sildenafilu přibližně 40%.

Porucha funkce ledvin

U dobrovolníků s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu = 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. až 73% ve srovnání s hodnotami věkově srovnatelných dobrovolníků bez poruchy renální funkce. Tyto odlišnosti ale nebyly vzhledem k vysoké variabilitě mezi jednotlivými subjekty statisticky významné. U dobrovolníků se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) byla clearance sildenafilu snížena. To mělo za následek vzestup AUC o 100 %, a C_{max} o 88 % ve srovnání se stejně starými dobrovolníky bez poruchy funkce ledvin. Navíc došlo k podstatnému zvýšení hodnot AUC o 200 % a C_{max} o 79 % pro N-desmetylovaný metabolit.

Porucha funkce jater

U dobrovolníků s mírnou až středně těžkou cirhózou jater (Child-Pughova 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 u věkově srovnatelných dobrovolníků bez poruchy funkce jater. Farmakokinetika sildenafilu u pacientů se závažnou 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 a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

mikrokrytalická celulóza
bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý
sodná sůl kroskarmelosy
hypromelosa 2910/5 (E464)
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

hypromelosa 2910/15 (E464)
oxid titaničitý (E171)
monohydrát laktózy
triacetin
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5. Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistry v krabičce po 2, 4, 8, 12 nebo 24 tabletách.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7,
02-677, Varšava,
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

83/319/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 5. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 18. 4. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 9. 2022