

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sasah 50 mg film dispergovatelný v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden film dispergovatelný v ústech obsahuje 50 mg sildenafilu, ve formě sildenafil-citrátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Film dispergovatelný v ústech.

Sasah 50 mg film dispergovatelný v ústech

Modrý obdélníkový, neprůhledný, nelepivý film dispergovatelný v ústech o rozměrech 30 x 40 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Pro dosažení účinku přípravku Sasah 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 (tato síla je dostupná v jiných lékových formách). Maximální doporučená dávka je 100 mg. Maximální doporučená četnost užití dávky je jedenkrát denně. Pokud je přípravek Sasah užít současně s jídlem, může dojít ke zpoždění účinku ve srovnání se stavem na lačno (viz bod 5.2).

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Protože clearance sildenafilu je u pacientů s těžkou poruchou ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) snížena, doporučuje se zahájit léčbu dávkou 25 mg (tato síla je dostupná v jiných lékových formách). Podle účinnosti a snášenlivosti lze dle potřeby dávku postupně zvýšit až na 100 mg.

Pacienti s poruchou funkce jater

Protože clearance sildenafilu je u pacientů s poruchou jater (např. cirhóza) snížena, doporučuje se zahájit léčbu dávkou 25 mg (tato síla je dostupná v jiných lékových formách). Podle účinnosti a snášenlivosti lze dle potřeby dávku postupně zvýšit až na 100 mg.

Pediatrická populace

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

Použití s jinými léčivými přípravky

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 (tato síla je dostupná v jiných lékových formách) (viz bod 4.5).

Předtím, než je zahájena léčba sildenafilem, mají 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).

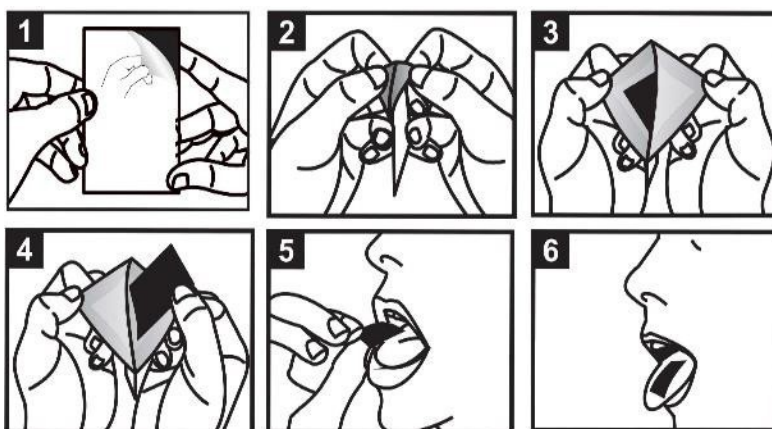
Způsob podání

Přípravek Sasah je ve formě 50mg filmu dispergovatelného v ústech. V případě potřeby může být také užíván s vodou.

Film dispergovatelný v ústech je balen v třívrstevném laminovaném hliníkovém sáčku. Pacienti mají být poučeni, aby film ze sáčku nerozbalovali dříve, než těsně před užitím. Sáček je třeba otevřít suchýma rukama a film položit na jazyk, kde se rozpustí a poté polkne se slinami.

Pokyn pro použití

Důležité: Nedotýkejte se filmu mokřýma rukama.



Pokyny k použití:

Krok 1. Držte sáček zadní stranou k sobě. Najděte šipku v levém horním rohu sáčku a držte ji směrem

vzhůru. Sáček je z této strany pouze částečně zapečetěn mezi dvěma odchlíplými foliemi.

Krok 2. Uchopte dva odchlíplé rohy folie v místě šipky. Jemným pohybem začněte od sebe folie odtahovat, a tím je oddělovat.

Krok 3. Pokračujte v jemném otevírání obou vrstev folie sáčku, až je od sebe téměř úplně oddělíte. Film dispergovatelný v ústech je již uvnitř patrný. K vyjmutí filmu není nutné sáček zcela roztrhnout.

Krok 4, 5 a 6. Opatrně vyjměte film dispergovatelný v ústech ze sáčku a položte si jej na špičku jazyka. Film se rozpustí během několika sekund.

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), 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, nemají být užívány muži, pro které není sexuální aktivita vhodná (např. pacienti se závažnými kardiovaskulárními poruchami, jako je nestabilní angina pectoris nebo závažné srdeční selhání).

Sildenafil 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 pacientů, proto je u nich použití kontraindikováno: závažná 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 pacientů 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 pacienta zjistit anamnézu a provést fyzikální vyšetření dříve, než je rozhodnuto o farmakologické léčbě.

Kardiovaskulární rizikové faktory

Před zahájením jakékoli léčby erektilní dysfunkce lékař má posoudit kardiovaskulární funkce pacienta, protože sexuální aktivita s sebou nese riziko srdečních příhod. Sildenafil má vazodilatační 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 vasodilatační účinky patří pacienti 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 sildenafilu. Většina, ale ne všichni pacienti, měli 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 přímo souvisejí s těmito nebo jinými faktory.

Priapismus

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

Po uvedení přípravku na trh byla s použitím sildenafilu hlášena protrahovaná erekce a priapismus. V případě erekce, která přetrvává déle než 4 hodiny, pacient má 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 nebyla studována u 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. Proto se 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) a z observační studie byly hlášeny případy vzácného onemocnění neareritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) (viz bod 4.8). Pacienty je nutné poučit, aby v případě náhlé poruchy zraku přestali přípravek Sasah 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 (tato síla je dostupná v jiných lékových formách) (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 uvážit.

Ženy

Přípravek Sasah není indikován k použití u žen.

Informace o pomocných látkách

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

Tento léčivý přípravek obsahuje 18 mg propylenglykolu (E 1520) v jednom filmu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léků na sildenafil

In vitro studie

Metabolismus sildenafilu je zprostředkován hlavně izoformou 3A4 (hlavní cesta) a izoformou 2C9 (vedlejší cesta) cytochromu P-450 (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 by měla být jako úvodní podána dávka 25 mg (tato síla je dostupná v jiných lékových formách).

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, na rozdíl od hladiny 5 ng/ml, která je obvyklá, pokud je sildenafil podáván samostatně. Tento náleží 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 (tato síla je dostupná v jiných lékových formách).

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 sildenafil 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: 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).

Při souběžném podání sildenafilu pacientům užívajícím alfa-blokátory je třeba opatrnosti, protože souběžné podání může vést u citlivých jedinců k symptomatické hypotenzii. 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 hypotenzii. Tato hlášení zahrnovala závratě a pocit motání 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 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 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 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

Sildenafil 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

Sildenafil 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 sildenafil 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 dvojité 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.

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 placebo (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 skupině četností 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 ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)
Infekce a infestace		Rinitida		
Poruchy Imunitního systému		Hypersenzitivita		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať	Somnolence, hypstezie	Cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, záchvat,* opakovaný záchvat,* synkopa
Poruchy oka		Změny barevného vidění**, poruchy vidění, rozmazané vidění	Poruchy slzení***, bolest oka, fotofobie, fotopsie, oční hyperemie, zraková percepce jasu, konjunktivitida	Neareritická 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, tinitus	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 a mediastinální poruchy		Zduření nosní sliznice	Epistaxe, zduření vedlejší nosní dutiny	Pocit stažení hrdla, edém nosní sliznice, suchost v nose
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, dyspepsie	Refluxní choroba jícnu, zvracení, bolest horní poloviny břicha, sucho v ústech	Orální hypestezie
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Vyrážka	Stevensův-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

**Distorce 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků přímo 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 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 podpůrná opatření. Nelze předpokládat, že by dialýza zrychlila clearance, protože sildenafil se váže ve vysoké míře na plazmatické proteiny a nevyučuje 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 doby pro dosažení erekce po užití sildenafilu o 60% rigiditě (dostatečné pro pohlavní styk) 25 min. (rozmezí 12-37 min.). V další RigiScan studii byl sildenafil schopen umožnit erekci v odpověď na 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 placebo 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 (zřetelnost, Amslerova mřížka, test rozlišení barev simulující světla na semaforu, Humphreyův perimetr a fotostres).

Po jednorázové perorální dávce 100 mg sildenafilu u zdravých dobrovolníků nebyl pozorován 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 pacientům ve věku 19-87 let. Byly zastoupeny následující skupiny pacientů: starší pacienti (19,9 %), pacienti s hypertenzí (30,9 %), diabetes mellitus (20,3 %), s ischemickou chorobou srdeční (5,8 %), s hyperlipidemií (19,8 %), poraněním míchy (0,6 %), depresí (5,2 %), pacienti po transuretrální resekcí 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 poruchou funkce jater a pacienti 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 placebo.

V kontrolovaných klinických studiích byl počet pacientů užívajících sildenafil, kteří odstoupili ze studie,

nizký a srovnatelný s placebem.

Ve všech studiích byl podíl pacientů uvádějících zlepšení při léčbě sildenafilem následující: erektilní dysfunkce (ED) psychogenního původu (84 %), smíšené ED (77 %), organické 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.

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_{ss}) 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-desmethyl 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-desmethyl 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 vlastnosti u speciálních skupin pacientů

Starší pacienti

Zdraví starší pacienti (ve věku 65 let a více) vykazovali sníženou clearance sildenafilu, výsledkem byla přibližně o 90 % vyšší plazmatická koncentrace sildenafilu a účinného N-desmethyl 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 %.

Porucha funkce ledvin

U dobrovolníků s lehkou až středně těžkou poruchou renální funkce (clearance kreatininu = 30-80 ml/min) nebyla farmakokinetika sildenafilu po podání jednorázové dávky 50 mg změněna. Střední AUC a C_{max} N-

desmethyl 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 kreatininu < 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 poruchy funkce ledvin. Navíc došlo k podstatnému zvýšení hodnot AUC a C_{max} o 200 %, resp. 79 % pro N-desmethyl metabolit.

Porucha funkce jater

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 pacientů 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

Hypromelosa 50 cps (E 464)
Propylenglykol (E 1520)
Povidon (PVP K30)
Uhlíčan sodný
Polysorbát 80
Polyvinylalkohol
Sukralosa
Hypromelosa 15 cps (E 464)
Natrium-lauryl-sulfát
Neotam
Malinové aroma
Ochucovací aroma
Silice máty rolní částečně zbavená mentolu
Brilantní modř FCF (E133)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Každý film dispergovatelný v ústech je zabalen v sáčku z trojvrstvé laminátové folie.

Velikost balení: 2, 4, 6, 8 nebo 10 filmů dispergovatelných v ústech v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novatin Limited
230, Second Floor
Eucharistic Congress Road
Mosta, MST 9039
Malta

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

83/488/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 1. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 8. 2023