

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sildenafil Sandoz 50 mg tablety
Sildenafil Sandoz 100 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Sildenafil Sandoz 50 mg
Jedna tableta obsahuje sildenafilum 50 mg (jako sildenafili citras).
Sildenafil Sandoz 100 mg
Jedna tableta obsahuje sildenafilum 100 mg (jako sildenafili citras)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Sildenafil Sandoz 50 mg je světle modrá, kulatá, jemně tečkovaná tableta s křížovou dělicí rýhou na jedné straně a s označením „50“ na druhé straně.

Tabletu lze dělit na čtyři stejné dávky.

V dávkování je zahrnuté pouze použití celé tablety nebo dvou čtvrtin tablety.

Sildenafil Sandoz 100 mg je světle modrá, kulatá, jemně tečkovaná tableta s křížovou dělicí rýhou na obou stranách a s označením „100“ na jedné straně.
Tabletu lze dělit na čtyři stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sildenafil 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 sildenafilu je nezbytná sexuální stimulace.

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 sexuálním stykem. 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 jednou denně. Jestliže se sildenafil užije spolu s jídlem, může dojít ke zpoždění nástupu účinku ve srovnání s podáním nalačno (viz bod 5.2).

Zvláštní populace

Starší osoby

U starších pacientů (≥ 65 let) nejsou nutné úpravy dávek.

Porucha funkce ledvin

Doporučené dávkování uvedené v „Použití u dospělých“ platí i u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (kreatininová clearance = 30 - 80 ml/min).

Protože clearance sildenafilu je u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin snížena (kreatininová clearance < 30 ml/min), je třeba zvážit podávání dávky 25 mg. Podle účinnosti a snášenlivosti se v případě potřeby může dávka postupně zvýšit na 50 mg až 100 mg.

Porucha funkce jater

Protože clearance sildenafilu je u pacientů s těžkou poruchou funkce jater snížena (např. při cirhóze), je třeba zvážit podávání dávky 25 mg. Podle účinnosti a snášenlivosti se v případě potřeby může dávka postupně zvýšit na 50 mg až 100 mg.

Pediatrická populace

U osob mladších 18 let není sildenafil indikován.

Použití u pacientů užívajících i jiné léčivé přípravky

S výjimkou ritonaviru, při jehož podávání se současně užívání sildenafilu nedoporučuje (viz bod 4.4), je třeba u pacientů léčených současně inhibitory CYP3A4 zvážit počáteční dávku 25 mg (viz bod 4.5).

Před zahájením léčby sildenafilem by pacienti léčení alfa-blokátory měli být na této léčbě stabilizováni, z důvodu minimalizace možného rozvoje 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 řetězec metabolických reakcí oxidu dusnatého/cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP) (viz bod 5.1) bylo zjištěno, že sildenafil potencuje hypotenzivní účinky nitrátů, a současné podávání spolu s donátory oxidu dusnatého (např. s isoamyl-nitritem) anebo s nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno.

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

Látky pro terapii erektilní dysfunkce, včetně sildenafilu, se nemají podávat mužům, kterým se sexuální aktivita nedoporučuje (např. pacientům s těžkými kardiovaskulárními poruchami, jako je nestabilní angina pectoris nebo těžké srdeční selhání).

Sildenafil je kontraindikován u pacientů s jednostrannou ztrátou zraku pro nearteritickou přední ischemickou neuropatii zřetelného nervu (NAION, non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy) a to bez ohledu na to, zda vznik této poruchy souvisel anebo nesouvisel s předchozí expozicí inhibitoru PDE5 (viz bod 4.4).

Bezpečnost sildenafilu nebyla sledována v následujících podskupinách pacientů a jeho použití u nich je proto kontraindikováno: těžká porucha funkce jater, hypotenze (krevní tlak $< 90/50$ mm Hg), nedávná

cévní mozková příhoda nebo infarkt myokardu v anamnéze, a známé hereditární poruchy sítnice, např. *retinitis pigmentosa* (menší podíl těchto pacientů trpí genetickou poruchou fosfodiesterázy v sítnici).

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 zvažována farmakologická léčba.

Kardiovaskulární rizikové faktory

Před zahájením jakékoli léčby erektilní dysfunkce musí lékař posoudit kardiovaskulární funkce pacienta, protože existuje určitý stupeň kardiálního rizika ve spojení se sexuální aktivitou. Sildenafil má vazodilatační vlastnosti, což vede k mírným a přechodným poklesům krevního tlaku (viz bod 5.1). Před předepsáním sildenafilu mají lékaři pečlivě uvážit, zda by jejich pacienti s určitými základními onemocněními mohli být nepříznivě ovlivněni těmito vazodilatačními účinky, a to zejména v kombinaci se sexuální aktivitou. K pacientům se zvýšenou vnímavostí na vazodilátory patří pacienti s obstrukcí odtoku z levé komory (např. se stenózou aorty, s hypertrofickou obstruktivní kardiomyopatií) anebo pacienti trpící vzácným syndromem mnohočetné systémové atrofie, který se projevuje těžkou poruchou autonomní regulace krevního tlaku.

Sildenafil potencuje 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, cerebrovaskulární hemoragie, přechodného ischemického záchvatu, hypertenze a hypotenze v časové souvislosti s užitím sildenafilu. Většina těchto pacientů, nikoli však všichni, trpěli již předtím rizikovými kardiovaskulárními faktory. Bylo hlášeno, že mnoho příhod nastalo v průběhu sexuálního styku anebo těsně po něm, a o malém množství příhod bylo hlášeno, že vznikly krátce po užití sildenafilu bez sexuální aktivity. Není možné určit, zda tyto příhody jsou v přímé závislosti na těchto faktorech anebo na faktorech jiných.

Priapismus

Přípravky pro léčbu erektilní dysfunkce včetně sildenafilu je třeba používat opatrně u pacientů s anatomickou deformací penisu (např. angulace, kavernózní fibróza nebo Peyronieova choroba), anebo u pacientů s onemocněními, která je predisponují k priapismu (např. srpkovitá anémie, mnohočetný 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, by měl 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 použití takových kombinací nedoporučuje.

Vliv na zrak

Případy poruch zraku byly spontánně hlášeny v souvislosti s užitím sildenafilu i jiných inhibitorů PDE5 (viz bod 4.8). Případy nearteriální přední optické ischemické neuropatie (NAION), vzácného stavu, byly hlášeny spontánně i v observační studii v souvislosti s užitím sildenafilu a jiných PDE5 inhibitorů (viz bod 4.8). Pacienti by měli být poučeni, aby v případě náhlé poruchy zraku přestali sildenafil užívat a neprodleně se poradili s lékařem (viz bod 4.3).

Současné užívání s ritonavirem

Současné podávání sildenafilu s ritonavirem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Současné užívání s alfa-blokátory

Doporučuje se opatrnost, jestliže se sildenafil podává pacientům, kteří užívají alfa-sympatolytika, protože u malého počtu citlivých pacientů může současné podávání vyvolat symptomatickou hypotenzi (viz bod 4.5). Ta se nejpravděpodobněji objeví do 4 hodin po podání sildenafilu. Aby se minimalizovala pravděpodobnost vzniku posturální hypotenze, má být pacient užívající alfa-sympatolytika hemodynamicky stabilizován již před zahájením léčby sildenafilem. Je třeba zvážit zahájení terapie sildenafilem dávkou 25 mg (viz bod 4.2). Mimoto musí lékař pacienta poučit, co má dělat, objeví-li se příznaky posturální hypotenze.

Účinek na srážlivost krve

Studie s lidskými krevními destičkami ukazují, že sildenafil potencuje antiagregační účinek nitroprussidu sodného *in vitro*. Nejsou k dispozici informace o bezpečnosti podávání sildenafilu pacientům s krvácivými poruchami anebo s aktivním peptickým vředem. Proto je podávání sildenafilu těmto pacientům nutně pečlivě uvážit.

Ženy

Sildenafil není indikován pro použití u žen.

Přípravek Sildenafil Sandoz obsahuje sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných přípravků na sildenafil

Studie in vitro

Metabolismus sildenafilu je v zásadě zprostředkován hlavně izoformami 3A4 (hlavní cesta) a 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 farmakokinetické analýzy údajů z klinických studií prokázaly snížení clearance sildenafilu, pokud se podával společně s inhibitory CYP3A4 (jako je např. ketokonazol, erythromycin, cimetidin). Ačkoli u těchto pacientů nebyla pozorována zvýšená incidence nežádoucích účinků, je třeba uvážit zahajovací dávku 25 mg, jestliže se sildenafil podává spolu s inhibitory CYP3A4.

Současné podávání inhibitoru HIV-proteázy ritonaviru, vysoce účinného inhibitoru P450, za stabilizované hladiny (při 500 mg 2krát denně) se sildenafilem (100 mg jednorázově) zvýšilo o 300 % (čtyřnásobně) C_{max} sildenafilu, a o 1000 % (jedenáctinásobně) zvýšilo plazmatickou AUC sildenafilu. Za 24 hodin byly hladiny sildenafilu v plazmě stále zhruba 200 ng/ml, ve srovnání přibližně 5 ng/ml, pokud se sildenafil podal samotný. To odpovídá výrazným účinkům ritonaviru na širokou škálu substrátů P450. Sildenafil neovlivnil farmakokinetiku ritonaviru. Na základě těchto farmakokinetických výsledků se současné podávání sildenafilu s ritonavirem nedoporučuje (viz bod 4.4) a rozhodně nesmí maximální dávka sildenafilu v žádném případě přesáhnout 25 mg v průběhu 48 hodin.

Současné podávání inhibitoru HIV-proteázy sachinaviru, inhibitoru CYP3A4, za stabilizované hladiny (1200 mg třikrát denně) se sildenafilem (100 mg jednorázově) vyvolalo zvýšení $C_{\max}$ sildenafilu o 140 % a zvýšení AUC sildenafilu o 210 %. Sildenafil neovlivnil farmakokinetiku sachinaviru (viz bod 4.2). Lze očekávat, že silnější inhibitory CYP3A4, např. ketokenazol a itakonazol budou mít větší účinky.

Jestliže se sildenafil v dávce 100 mg podal jednorázově společně s erythromycinem, středně silným inhibitorem CYP3A4 za stabilizované hladiny (500 mg 2krát denně, po 5 dní), zvýšila se systémová expozice sildenafilu (AUC) o 182 %. U normálních zdravých mužských dobrovolníků nebyl prokázán účinek azithromycinu (500 mg denně po 3 dny) na AUC, $C_{\max}$, $t_{\max}$, eliminační konstantu nebo následný poločas sildenafilu anebo jeho hlavního cirkulujícího metabolitu. Cimetidin (800 mg), inhibitor cytochromu P450, a nespecifický inhibitor CYP3A4 vyvolal při současném podávání se sildenafilem (50 mg) zdravým dobrovolníkům zvýšení koncentrací sildenafilu v plazmě o 56 %.

Grapefruitová šťáva je slabý inhibitor metabolismu izoenzymu CYP3A4 ve střevní stěně, a může vyvolat mírná zvýšení plazmatických hladin sildenafilu.

Jednorázové dávky antacida (hydroxidu hořečnatého/hydroxidu hlinitého) neovlivnily biologickou dostupnost sildenafilu.

Ačkoli specifické studie interakcí nebyly provedeny pro všechny přípravky, populační farmakokinetická analýza neprokázala žádný účinek současné léčby jinými přípravky na farmakokinetiku sildenafilu při seskupení sledovaných léčiv jako inhibitory CYP2C9 (např. tolbutamid, warfarin, fenytoin), inhibitory CYP2D6 (např. selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, tricyklická antidepresiva), thiazid a příbuzná diuretika, kličková diuretika a diuretika šetřící draslík, ACE inhibitory, blokátory vápníkových kanálů, antagonisté beta-adrenoreceptorů anebo induktory metabolismu CYP450 (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 sloučenina nitrátu a aktivátoru draslíkového kanálu. Vzhledem k obsahu nitrátové komponenty má potenciál vést k vážným interakcím se sildenafilem.

Účinek sildenafilu na jiné přípravky

Studie in vitro

Sildenafil je slabý inhibitor cytochromu P450, a to izoforem 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Nalezené vrcholové plazmatické koncentrace sildenafilu přibližně $1 \mu M$ po doporučených dávkách naznačují, že je nepravděpodobné, že by sildenafil změnil clearance substrátů těchto izoenzymů.

Nejsou k dispozici údaje o interakci sildenafilu a nespecifických inhibitorů fosfodiesterázy jako např. s theofylinem nebo dipyridamolem.

Studie in vivo

V souladu se známými účinky na řetězec metabolických reakcí oxidu dusnatého/cGMP (viz bod 5.1) bylo zjištěno, že sildenafil potencuje hypotenzní účinky nitrátů, a jeho současné podávání s donory oxidu dusnatého 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 riocigvát. 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).

Současné podávání sildenafilu pacientům užívajícím alfa-sympatolytika může vyvolat u malého počtu vnímavých jedinců symptomatickou hypotenzi. Ta se nejpravděpodobněji objeví do 4 hodin po podání sildenafilu (viz body 4.2 a 4.4). Ve třech specifických interakčních studiích bylo alfa-sympatolytikum doxazosin (4 mg a 8 mg) současně se sildenafilem (25 mg, 50 mg nebo 100 mg) podáno pacientům s benigní hyperplazií prostaty (BPH), stabilizovaným léčbou doxazosinem. V těchto studovaných souborech byly pozorovány průměrné hodnoty dodatečného snížení krevního tlaku vleže 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg a 8/4 mm Hg, a průměrné hodnoty dodatečného snížení krevního tlaku vestoje 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg a 4/5 mm Hg. Jestliže se sildenafil a doxazosin podávaly současně pacientům stabilizovaným na doxazosinu, objevily se s malou frekvencí údaje o pacientech se symptomatickou posturální hypotenzí. Tato hlášení zahrnovala závratě a točení hlavy, ale nikoli synkopu.

Nebyly zjištěny významné interakce při současném podávání sildenafilu (50 mg) s látkami tolbutamidem (250 mg) nebo warfarinem (40 mg), které jsou obě metabolizovány působením CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) nepotencoval prodloužení doby krvácení vyvolané acetylsalicylovou kyselinou (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nepotencoval hypotenzní účinky alkoholu u zdravých dobrovolníků s průměrnými maximálními hodnotami alkoholu v krvi 80 mg/dl.

Při rozboru následujících skupin antihypertenziv se neukázaly rozdíly profilů nežádoucích účinků u pacientů užívajících současně sildenafil oproti pacientům, kteří dostávali placebo: diuretika, beta-sympatolytika, ACE inhibitory, antagonisté angiotensinu II, antihypertenzní přípravky (vazodilatační a centrálně působící), blokátory adrenergických neuronů, blokátory vápníkových kanálů a alfa-sympatolytika. Ve specifické interakční studii, kdy sildenafil (100 mg) byl podáván spolu s amlodipinem hypertonikům, bylo zjištěno dodatečné snížení systolického krevního tlaku vleže o 8 mm Hg. Odpovídající dodatečné snížení diastolického krevního tlaku vleže bylo 7 mm Hg. Tato snížení krevního tlaku byla podobná jako snížení zjištěná po podání sildenafilu samotného zdravým dobrovolníkům (viz bod 5.1).

Sildenafil (100 mg) neovlivnil farmakokinetiku v ustáleném stavu inhibitorů HIV-proteázy sakvinaviru a ritonaviru, které jsou oba substráty izoenzymu 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 bosentanů a 42% nárůst $C_{\max}$ bosentanů.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Sildenafil není indikován pro použití u žen.

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

Po perorálním podání sildenafilu nebyly nalezeny relevantní nežádoucí účinky v reprodukčních studiích u potkanů a králíků.

Nebyl zjištěn žádný účinek na motilitu nebo morfologii spermií po jediné 100 mg perorální dávce sildenafilu u zdravých dobrovolníků (viz bod 5.1).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sildenafil může mít mírný vliv na schopnost řídit dopravní prostředek a obsluhovat stroje.

Protože v klinických studiích se sildenafilem byly hlášeny závratě a poruchy vidění, je třeba, aby pacient znal své reakce na sildenafil dříve, než bude řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil sildenafilu je založen na údajích o 9570 pacientech, v 74 dvojitě zaslepených klinických studiích kontrolovaných placebem. Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky v klinických studiích u sildenafilem léčených pacientů byly bolesti hlavy, návaly, dyspepsie, zduření nosní sliznice, závratě, pocit na zvracení, nával horka, poruchy vidění, cyanopsie a rozmazané vidění.

V postmarketingovém sledování byly shromážděny údaje o nežádoucích účincích, pokrývající časový úsek >10 let. Protože držitel rozhodnutí o registraci nebyly ohlášeny všechny nežádoucí účinky, a protože nebyly zařazeny do databáze, není možné spolehlivě určit jejich frekvenci.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Z klinického hlediska významné nežádoucí účinky, které se objevily v klinických studiích s incidencí vyšší než u placeba, jsou uvedeny v tabulce podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu [velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)].

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny sestupně podle závažnosti.

Tabulka 1: Klinicky významné nežádoucí účinky hlášené s větší frekvencí než u placeba v kontrolovaných klinických studiích, a klinicky významné nežádoucí účinky hlášené v průběhu postmarketingového sledování.

Třída orgánových systémů	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10000$ 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*, opakovaný záchvat*, synkopa

Poruchy oka		Změny barevného vidění ^{**} , poruchy vidění, rozmazané vidění	Poruchy slzení ^{***} , bolest oka, fotofobie, fotopsie, oční hyperemie, zraková percepce jasu, konjunktivitida	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 a mediastinální poruchy		Zduření nosní sliznice	Epistaxe, zduření vedlejší nosní dutiny	Pocit stažení hrdla, otok nosní sliznice, suchost v nose
Gastrointestinální poruchy		Nevolnost, dyspepsie	Refluxní choroba jícnu, zvracení, bolest horní poloviny břicha, sucho v ústech	Orální hypestezie
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka	Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS)*, toxická epidermální nekrolýza (TEN)*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			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 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 s jednorázovým podáním dávek až 800 mg sildenafilu dobrovolníkům byly nežádoucí účinky podobné jako po dávkách nižších, ale jejich incidence a závažnost byla zvýšena. Dávky 200 mg nezvýšily účinek látky, ale zvýšily incidenci nežádoucích účinků (bolesti hlavy, zrudnutí, závratě, dyspepsie, zduření nosní sliznice, porucha vidění).

Při předávkování je třeba použít standardní podpůrná opatření podle potřeby. Nedá se očekávat, že by renální dialýza urychlila clearance sildenafilu, protože ten se ve vysoké míře váže na plazmatické proteiny 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 je perorální přípravek k léčbě erektilní dysfunkce. Za přirozených podmínek, tj. se sexuální stimulací, obnovuje porušenou erektilní funkci tím, že zvyšuje přítok krve do penisu.

Fyziologický mechanismus odpovědný za erekci penisu zahrnuje uvolnění oxidu dusnatého (NO) v corpus cavernosum v průběhu sexuální stimulace. Oxid dusnatý pak aktivuje enzym guanylátcyklázu; což má za následek zvýšení hladin cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP), který vyvolá relaxaci hladkého svalstva v corpus cavernosum a umožní přítok krve.

Sildenafil je silný a selektivní inhibitor fosfodiesterázy specifické pro cGMP, fosfodiesterázy typu 5 (PDE5) v corpus cavernosum, kde je PDE 5 odpovědná za degradaci cGMP. Sildenafil má periferní místo účinku na erekci. Sildenafil nemá přímý relaxační účinek na izolované lidské corpus cavernosum, ale významně zvyšuje relaxační účinek NO na tuto tkáň. Při aktivaci metabolické cesty NO/cGMP, jak je tomu při sexuální stimulaci, vede inhibice PDE5 vyvolaná sildenafilem ke zvýšení hladin cGMP v corpus cavernosum. Proto je nutná sexuální stimulace, aby sildenafil mohl vyvolat požadované příznivé farmakologické účinky.

Farmakodynamické účinky

Studie *in vitro* ukázaly, že sildenafil působí selektivně na PDE5, která je spjata s erekcí. Účinek sildenafilu je vyšší na PDE5 než na jiné známé fosfodiesterázy. Sildenafil má 10násobně vyšší selektivitu k PDE 5 než k PDE6, která se účastní fototransdukčních dějů v sítnici. V maximálních doporučených dávkách má 80násobně vyšší selektivitu k PDE 5 než k PDE1, a více než 700násobně

vyšší k PDE 5 než k PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 a 11. Zejména má sildenafil více než 4000násobně vyšší selektivitu k PDE5 než k PDE3, izoformě fosfodiesterázy specifické pro cAMP, účastníci se kontroly srdeční kontraktility.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dvě klinické studie byly specificky zaměřeny na zjištění časového rozmezí po podání, během kterého sildenafil může vyvolat erekci, jako odpověď na sexuální stimulaci. Ve studii s falopletysmografií (RigiScan) u pacientů nalačno byl medián času od podání sildenafilu do nástupu účinku u pacientů, u nichž se dostavila erekce se 60% rigiditou (dostačující pro sexuální styk), 25 minut (v rozsahu 12-37 minut). V další RigiScan studii byl sildenafil stále ještě schopen vyvolat erekci jako odpověď na sexuální stimulaci za 4-5 hodin po podání.

Sildenafil vyvolá mírná a přechodná snížení krevního tlaku, která ve většině případů nemají klinické dopady. Průměrné maximální snížení systolického tlaku vleže po 100 mg perorálně podaného sildenafilu bylo 8,4 mm Hg. Odpovídající změna diastolického tlaku vleže byla 5,5 mm Hg. Tyto poklesy krevního tlaku odpovídají vazodilatačním účinkům sildenafilu vyvolanými pravděpodobně zvýšenými hladinami cGMP v hladkém svalstvu cév. Jednorázové perorální dávky sildenafilu až do 100 mg zdravým dobrovolníkům nemělo klinicky významné účinky na EKG.

Ve studii hemodynamických účinků jednorázově podané perorální dávky 100 mg sildenafilu 14 pacientům s těžkou ischemickou chorobou srdeční (ICHS) (>70% stenóza nejméně jedné koronární arterie), se systolický a diastolický tlak v klidu snížily průměrně o 7% resp. 6% ve srovnání s výchozí hodnotou. Průměrný systolický tlak v plicnici se snížil o 9 %. Nebyl prokázán účinek sildenafilu na srdeční výdej a sildenafil nezhoršil průtok krve zúženými koronárními artériemi.

Ve dvojité 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.

Mírné a přechodné rozdíly rozlišování barev (modrá/zelená) byly u některých osob zjištěny Farnsworthovým-Munsellovým testem barev za jednu hodinu po dávce 100 mg, přičemž za 2 hodiny po podání již účinky zjištěny nebyly. Má se za to, že mechanismus této změny rozlišování barev souvisí s inhibicí PDE6, která se účastní fototransdukční kaskády v sítnici. Sildenafil neovlivňuje ostrost zraku ani rozlišení kontrastu. V malé placebem kontrolované studii u pacientů s dokumentovanou ranou fází makulární degenerace podmíněnou věkem (n = 9) sildenafil (jednorázově 100 mg) nevyvolal významné změny provedených testů vidění (ostrost vidění, Amslerova mřížka, rozlišování barev simulující světla na semaforu, Humphreyův perimetr a fotostres).

U zdravých dobrovolníků sildenafil v jednotlivých perorálních dávkách 100 mg neovlivnil motilitu ani morfologii spermií (viz bod 4.6).

Další informace o klinických studiích

V klinických studiích byl sildenafil podáván více než 8000 pacientům ve věku 19-87 let. Zastoupeny byly následující skupiny pacientů: starší pacienti (19,9%), pacienti s hypertenzí (30,9%), pacienti s diabetes mellitus (20,3%), pacienti s ischemickou chorobou srdeční (5,8%), s hyperlipidémií (19,8%), s poškozením míchy (0,6%), s depresí (5,2%), po transuretrální resekci prostaty (3,7%), po radikální prostatektomii (3,3%). Nedostatečně reprezentovány anebo vyřazeny z klinických studií byly následující skupiny: pacienti po operaci pánve, pacienti po radioterapii, pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater, pacienti s některými kardiovaskulárními potížemi (viz bod 4.3).

Za použití fixních dávek byly podíly pacientů, uvádějících, že terapie zlepšila jejich erekci: 62% (25 mg), 74% (50 mg) a 82% (100 mg) ve srovnání s 25% po placebu. V kontrolovaných klinických studiích byl podíl přerušení léčby zaviněný pro nesnášenlivost sildenafilu nízký a podobný jako po placebu. Při shrnutí všech studií byl podíl pacientů uvádějících zlepšení po sildenafilu tento: psychogenní erektilní dysfunkce (84%), smíšená erektilní dysfunkce (77%), organická erektilní dysfunkce (68%), starší

pacienti (67%), diabetici (59%), ischemická choroba srdeční (69%), hypertenze (68%), transuretrální resekce prostaty (61%), radikální prostatektomie (43%), poškození míchy (83%), deprese (75%). Bezpečnost a účinnost sildenafilu se v dlouhodobých studiích udržely.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií sildenafilu 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 absorbuje. Maximální pozorované koncentrace v plazmě jsou dosaženy za 30 - 120 minut (medián 60 minut) po perorálním podání nalačno. Průměrná absolutní biologická dostupnost po perorálním podání je 41% (rozsah 25 - 63%). Po perorálním podávání sildenafilu se AUC i $C_{\max}$ zvyšují úměrně s dávkou v celém rozsahu doporučeného dávkování (25 - 100 mg).

Jestliže se sildenafil užije spolu s jídlem, rychlost absorpce se snižuje s průměrným odkladem $t_{\max}$ o 60 minut a s průměrným snížením $C_{\max}$ o 29%.

Distribuce

Průměrný distribuční objem při vyrovnané hladině (V_d) sildenafilu je 105 litrů, což svědčí pro distribuci do tkání. Po jednorázovém podání 100 mg je průměrná maximální celková plazmatická koncentrace sildenafilu přibližně 440 ng/ml (CV 40%). Protože sildenafil (a jeho hlavní cirkulující N-demetylovaný metabolit) je z 96% vázán na plazmatické proteiny, vyplývá z toho průměrná maximální plazmatická koncentrace volného sildenafilu 18 ng/ml (38 nmol/l). Vazba na proteiny nezávisí na celkové koncentraci látky.

U zdravých dobrovolníků, kteří užili sildenafil (100 mg jednorázově), méně než 0,0002% (průměrně 188 ng) podané dávky bylo přítomno v ejakulátu za 90 minut po podání.

Biotransformace

Sildenafil se metabolizuje převážně pomocí jaterních mikrosomálních izoenzymů CYP3A4 (hlavní metabolická cesta) a CYP2C9 (vedlejší cesta). Hlavní cirkulující metabolit vzniká N-demetylací sildenafilu. Profil selektivity tohoto metabolitu vůči fosfodiesteráze je podobný jako u sildenafilu a *in vitro* potence vůči PDE5 je přibližně 50% ve srovnání s mateřskou látkou. Plazmatické koncentrace tohoto metabolitu jsou přibližně 40% ve srovnání se sildenafilem. N-demetylm metabolit se dále metabolizuje s terminálním poločasem 4 hodiny.

Eliminace

Celková clearance sildenafilu z organismu je 41 l/h s výsledným poločasem terminální fáze 3 - 5 h. Jak po perorálním, tak po intravenózním podání se sildenafil vylučuje ve formě metabolitů přednostně stolicí (přibližně 80% perorálně podané dávky), z menší části pak močí (přibližně 13% podané dávky).

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti

Starší zdraví dobrovolníci (65 let nebo starší) měli sníženou clearance sildenafilu, což vedlo ke zvýšení plazmatických koncentrací sildenafilu a aktivního N-demetylm metabolitu přibližně o 90% ve srovnání s koncentracemi nalezenými u mladších dobrovolníků (18 - 45 let). Věkem podmíněné rozdíly vazby na bílkoviny způsobily, že příslušné zvýšení koncentrace volného sildenafilu v plazmě bylo přibližně 40%.

Porucha funkce ledvin

U dobrovolníků s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (s kreatininovou clearance 30 - 80 ml/min), nebyla farmakokinetika sildenafilu změněna po jednorázovém perorálním podání 50 mg. Průměrné AUC a $C_{\max}$ N-demetylmethylmetabolitu se zvýšily až o 126 %, resp. až o 73 %, ve srovnání s dobrovolníky odpovídajícího stáří, ale bez poruchy funkce ledvin. Vzhledem k vysoké mezisubjektové variabilitě však tyto rozdíly nebyly statisticky významné. U dobrovolníků s těžkou poruchou funkce ledvin (kreatininová clearance <30 ml/min) byla clearance sildenafilu snížena, což vedlo k průměrným zvýšením AUC o 100% a $C_{\max}$ o 88% ve srovnání s dobrovolníky odpovídajícího věku, ale bez poruchy funkce ledvin. Mimoto byly hodnoty AUC a $C_{\max}$ N-demetylmethylmetabolitu významně zvýšeny o 200 % resp. 79 %.

Porucha funkce jater

U dobrovolníků s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou (třída A a B dle Childa-Pugha) byla clearance sildenafilu snížena, což vyvolalo zvýšení AUC (o 84%) a $C_{\max}$ (o 47%) ve srovnání s dobrovolníky odpovídajícího věku, ale bez poruchy funkce jater. Farmakokinetika sildenafilu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater studována nebyla.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenfosforečnan vápenatý
Mikrokrystalická celulóza
Kopovidon
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát
Sodná sůl sacharinu
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Aclar/Al blistr nebo PVC/PVDC/Al blistr

Velikosti balení

1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 nebo 28 tablet.

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

Sandoz s.r.o., Piktova 1737/1a, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Sildenafil Sandoz 50 mg: 83/830/09-C

Sildenafil Sandoz 100 mg: 83/831/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 12. 2009

Datum posledního prodloužení: 13. 6. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 9. 2024