

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sildenafil ADOH 25 mg film dispergovatelný v ústech

Sildenafil ADOH 50 mg film dispergovatelný v ústech

Sildenafil ADOH 75 mg film dispergovatelný v ústech

Sildenafil ADOH 100 mg film dispergovatelný v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Sildenafil ADOH 25 mg film dispergovatelný v ústech

Jeden film dispergovatelný v ústech obsahuje 25 mg sildenafilu ve formě 35,1 mg sildenafil-citrátu.

Sildenafil ADOH 50 mg film dispergovatelný v ústech

Jeden film dispergovatelný v ústech obsahuje 50 mg sildenafilu ve formě 70,2 mg sildenafil-citrátu.

Sildenafil ADOH 75 mg film dispergovatelný v ústech

Jeden film dispergovatelný v ústech obsahuje 75 mg sildenafilu ve formě 105,3 mg sildenafil-citrátu.

Sildenafil ADOH 100 mg film dispergovatelný v ústech

Jeden film dispergovatelný v ústech obsahuje 100 mg sildenafilu ve formě 140,4 mg sildenafil-citrátu.

Pomocné látky se známým účinkem: butylhydroxyanisol (E 320) a maltodextrin (obsahující glukózu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Film dispergovatelný v ústech.

Sildenafil ADOH 25 mg film dispergovatelný v ústech: jde o obdélníkový, pružný, neprůhledný, světle modrý film ve tvaru proužku (30 mm x 15 mm).

Sildenafil ADOH 50 mg film dispergovatelný v ústech: jde o čtvercový, pružný, neprůhledný, světle modrý film ve tvaru proužku (30 mm x 30 mm).

Sildenafil ADOH 75 mg film dispergovatelný v ústech: jde o obdélníkový, pružný, neprůhledný, světle modrý film ve tvaru proužku (30 mm x 45 mm).

Sildenafil ADOH 100 mg film dispergovatelný v ústech: jde o obdélníkový, pružný, neprůhledný, světle modrý film ve tvaru proužku (40 mm x 45 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Pro dosažení účinku přípravku Sildenafil ADOH je nezbytné sexuální dráždění.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Použití u dospělých

Přípravek Sildenafil ADOH je třeba užít podle potřeby přibližně jednu hodinu před sexuální aktivitou. Doporučená dávka 50 mg se užívá na lačno, protože současné užití s jídlem zpozdí vstřebání a účinek filmu dispergovatelného v ústech (viz bod 5.2).

Na základě účinnosti a snášenlivosti lze dávku zvýšit až na 100 mg nebo snížit na 25 mg. Maximální doporučená dávka je 100 mg. Maximální doporučená četnost užití dávky je jedenkrát denně.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

Protože clearance sildenafilu je u nemocných s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) snížena, doporučuje se zahájit léčbu dávkou 25 mg. Podle účinnosti a snášenlivosti lze dle potřeby dávku postupně zvýšit na 50 mg až 75 mg a 100 mg.

Porucha funkce jater

Protože clearance sildenafilu je u nemocných s poruchou funkce jater (např. cirhóza) snížena, doporučuje se zahájit léčbu dávkou 25 mg. Podle účinnosti a snášenlivosti lze dle potřeby dávku postupně zvýšit na 50 mg až 75 mg a 100 mg.

Pediatrická populace

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

Použití u pacientů užívajících jiné léčivé 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 použita dávka 25 mg (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 Sildenafil ADOH ve formě filmů dispergovatelných v ústech je určen k perorálnímu použití a nezapíjí se vodou. Pokud si přejete přípravek Sildenafil ADOH vodou zapít, je to možné.

Film dispergovatelný v ústech se vloží do úst na jazyk a před polknutím se nechá rozpustit. Měl by se užít ihned po vyjmutí ze sáčku.

Při užití filmů dispergovatelných v ústech s velmi tučným jídlem se očekává významné zpoždění vstřebání ve srovnání se stavem na lačno (viz bod 5.2). Filmy dispergovatelné v ústech se doporučuje užívat na lačno.

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*, *cyclic guanosine monophosphate*) (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 amyl-nitrit) nebo nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno.

Současné podávání inhibitorů PDE5, včetně sildenafilu, se stimulatory guanylátcyklázy, jako je riociguat, 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).

Přípravek Sildenafil ADOH je kontraindikován u pacientů, kteří ztratili zrak v důsledku nearteritické přední ischemické neuropatie optického nervu (*NAION*, *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*) 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, a proto jeho použití je u nich kontraindikováno do doby, než budou k dispozici další informace: těžká porucha funkce jater, hypotenze (TK 90/50 mmHg), cévní mozková příhoda nebo infarkt myokardu v nedávné anamnéze a také známé hereditární degenerativní postižení sítnice, jako je např. *retinitis pigmentosa* (malá část těchto 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 než je rozhodnuto o farmakologické léčbě.

Kardiovaskulární rizikové faktory

Před zahájením jakékoli léčby erektilní dysfunkce má lékař posoudit kardiovaskulární funkce pacienta, protože sexuální aktivita s sebou nese jisté riziko srdečních příhod. Sildenafil má vazodilatační vlastnosti, jejichž důsledkem je malé a přechodné snížení krevního tlaku (viz bod 5.1). Před předepsáním sildenafilu mají lékaři pečlivě zvážit, zda některé základní onemocnění u jejich pacientů nemůže být negativně ovlivněno těmito vazodilatačními 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.

Přípravek Sildenafil ADOH zvyšuje hypotenzivní účinek nitrátů (viz bod 4.3).

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

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

Priapismus

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

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

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

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

Účinky na zrak

V souvislosti s užitím sildenafilu i jiných inhibitorů PDE5 byly spontánně hlášeny případy poruchy zraku (viz bod 4.8). V souvislosti s užitím sildenafilu i jiných inhibitorů PDE5 byly spontánně i na základě observační studie hlášeny případy vzácné neareritické přední ischemické neuropatie optického nervu (viz bod 4.8). Je nutné pacienty poučit, aby v případě náhlé poruchy zraku přestali přípravek Sildenafil ADOH užívat a okamžitě vyhledali lékaře (viz bod 4.3).

Současné podávání s ritonavirem

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

Současné podávání 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 při léčbě alfa-blokátory hemodynamicky stabilizováni z důvodu minimalizace možného vzniku posturální hypotenze. Je třeba zvážit zahájení léčby sildenafilem dávkou 25 mg (viz bod 4.2). Pacienty je třeba poučit o tom, jak jednat, objeví-li se příznaky posturální hypotenze.

Účinek na krvácivost

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

Ženy

Přípravek Sildenafil ADOH není určen pro použití u žen.

Další informace

Tento léčivý přípravek obsahuje butylhydroxyanisol (E 320), který může způsobit podráždění ústní sliznice.

Tento léčivý přípravek obsahuje maltodextrin (který obsahuje sacharózu): pacienti se vzácnou malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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 farmakokinetickou analýzou údajů z klinického hodnocení bylo zjištěno snížení clearance sildenafilu při současném podání s inhibitory CYP3A4 (jako jsou ketokonazol, erythromycin, cimetidin). Ačkoli nebylo pozorováno zvýšení incidence nežádoucích účinků u těchto pacientů, při souběžném užití sildenafilu s inhibitory CYP3A4 má být jako úvodní dávka podána dávka 25 mg.

Při současném podávání inhibitoru HIV proteázy ritonaviru, což je vysoce účinný inhibitor P450, v ustáleném stavu (500 mg 2x denně) se sildenafilem (jednorázová dávka 100 mg) došlo k 300 % (4násobnému) zvýšení C_{max} sildenafilu a 1 000 % (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 náález je ve shodě s význačným účinkem ritonaviru na řadu P450 substrátů. Sildenafil nemá žádný vliv na farmakokinetiku ritonaviru. Na základě těchto farmakokinetických nálezů současné podávání sildenafilu s ritonavirem není doporučeno (viz bod 4.4) a za žádných okolností nesmí nejvyšší dávka sildenafilu v průběhu 48 hodin přesáhnout 25 mg.

Při současném podávání inhibitoru HIV proteázy sachinaviru, který je inhibitorem CYP3A4, v ustáleném stavu (1 200 mg 3x denně) 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 silnější 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 mužského pohlaví 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 dobrovolníky mužského pohlaví 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 P450 (IC₅₀ > 150 μM). Za předpokladu maximálních plazmatických koncentrací cca 1 μM po doporučených dávkách není pravděpodobné, že by přípravek Sildenafil ADOH 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).

Riociguat: Předklinické studie ukázaly aditivní systémový účinek při snižování krevního tlaku, když byly inhibitory PDE5 kombinovány s riociguatem. V klinických studiích bylo prokázáno, že riociguat zesiluje hypotenzní účinek inhibitorů PDE5. U sledované populace nebyl prokázán příznivý klinický účinek kombinace. Současné užívání riociguatu s inhibitory PDE5, 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 léčbou doxazosinem, současně podáván alfa-blokátor doxazosin (4 mg a 8 mg) a sildenafil (25 mg, 50 mg a 100 mg). Během studie bylo u této populace pozorováno průměrné dodatečné snížení krevního tlaku vleže o 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, resp. o 8/4 mmHg, a průměrné dodatečné snížení krevního tlaku ve stoje o 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, resp. o 4/5 mmHg. Při současném podání sildenafilu a doxazosinu pacientům, stabilizovaným na léčbě doxazosinem, se vzácně objevila hlášení o pacientech, kteří prodělali symptomatickou posturální hypotenzi. Tato hlášení zahrnovala závratě a mdloby, nikoliv však synkopu.

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

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

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

Při rozboru následujících skupin antihypertenzních léků: diuretika, beta-blokátory a ACE inhibitory, blokátory receptorů pro angiotensin II, antihypertenzní léčivé přípravky (vazodilatačně a centrálně působící), 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 dodatečnému snížení systolického krevního tlaku vleže o 8 mmHg. Odpovídající dodatečné snížení diastolického krevního tlaku vleže bylo 7 mmHg. Tyto hodnoty dodatečného 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 dobrovolníků mužského pohlaví 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 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

Přípravek Sildenafil ADOH není určen pro použití u žen.

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

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

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Sildenafil ADOH má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Závratě a poruchy vidění byly hlášeny jako nežádoucí účinky v klinických hodnoceních podávání sildenafilu. Pacienti proto mají znát svoji reakci na přípravek Sildenafil ADOH dříve, než budou řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil přípravku sildenafil byl vytvořen na základě zkušeností 9 570 pacientů v 74 dvojitě zaslepených klinických studiích kontrolovaných placebem. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů užívajících sildenafil v klinických studiích byly bolest hlavy, návaly, dyspepsie, zduření nosní sliznice, závratě, nauzea, nával horka, poruchy vidění, cyanopsie a rozmazané vidění.

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

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

V tabulce jsou podle orgánových systémů a četnosti seřazeny všechny klinicky významné nežádoucí účinky, které se vyskytly v klinických hodnoceních s četností vyšší než u placeba (velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$)).

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 placeba v kontrolovaných klinických studiích a klinicky významné nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Méně časté	Rinitida
Poruchy imunitního systému	
Méně časté	Hypersenzitivita

Poruchy nervového systému

Velmi časté

Časté

Méně časté

Vzácné

Bolest hlavy

Závrať

Somnolence, hypestezie

Cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, epileptický záchvat*, opakovaný záchvat*, synkopa

Poruchy oka

Časté

Méně časté

Vzácné

Poruchy vidění, změny barevného vidění**, rozmazané vidění

Zánět spojivek, zrakový vjem jasu, oční hyperemie, fotofobie, fotopsie, bolest očí, poruchy slzení***,

Nearteritická přední ischemická neuropatie optického nervu (NAION)*, retinální cévní okluze*, retinální krvácení, arteriosklerotická retinopatie, poruchy sítnice, glaukom, defekt zorného pole, diplopie, snížená zraková ostrost, myopie, astenopie, sklivcové plovoucí zákalky, porucha duhovky, mydriáza, efekt světelného kruhu, edém oka, otok oka, porucha oka, hyperemie spojivky, podráždění oka, abnormální pocit v oku, edém očního víčka, změny zabarvení skléry

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté

Vzácné

Vertigo, tinitus

Hluchota

Srdeční poruchy

Méně časté

Vzácné

Palpitace, tachykardie

Náhlá srdeční smrt*, infarkt myokardu, ventrikulární arytmie*, atriální fibrilace, nestabilní angina pectoris

Cévní poruchy

Časté

Méně časté

Zrudnutí, nával horka

Hypertenze, hypotenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté

Méně časté

Vzácné

Zduření nosní sliznice

Epistaxe, zduření vedlejší nosní dutiny

Pocit stažení hrdla, edém nosní sliznice, suchost v nose

Gastrointestinální poruchy

Časté

Nauzea, dyspepsie

Méně časté

refluxní choroba jícnu, bolest v horní části břicha, zvracení, sucho v ústech

Vzácné

Orální hypestezie

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté

Vyrážka

Vzácné

Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS)*, toxická epidermální nekrolýza (TEN)*

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté

Myalgie, bolest v končetině

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté

Hematurie

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Vzácné

Hematospermie, krvácení z penisu, priapismus*, zvýšená erekce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté

Bolest na hrudi, únava, pocit horka

Vzácné

Podrážděnost

Vyšetření

Méně časté

Zvýšená srdeční frekvence

*Hlášeno pouze po uvedení přípravku na trh

**Změny barevného vidění: Chloropsie, chromatopsie, cyanopsie, erytropsie a xantopsie

***Poruchy slzení: Suché oči, 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 webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

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, poruchy 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 nevylučuje se močí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Fyziologickým mechanismem při erekci penisu je uvolňování oxidu dusnatého (NO) v corpus cavernosum během sexuální stimulace. Oxid dusnatý aktivuje enzym guanýlátcyklázu, 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 10x vyšší selektivitu k PDE6, která se účastní na kaskádě převodu světla v sítnici. Při maximálních doporučených dávkách má 80x vyšší selektivitu k PDE1 a více než 700x vyšší selektivitu k PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 a 11. Sildenafil má především vyšší (více než 4 000x) 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 penilní plethysmografie (RigiScan) u pacientů na lačno byla po užití sildenafilu střední doba pro dosažení erekce o 60 % rigiditě (dostatečné pro pohlavní styk) 25 min. (rozmezí 12–37 min.). V další RigiScan studii byl sildenafil schopen umožnit erekci v odpovědi na sexuální stimulaci ještě za 4–5 hodin po užití dávky.

Sildenafil působí mírné a přechodné snížení krevního tlaku, které ve většině případů nemá žádný klinický efekt. Po perorální dávce 100 mg 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 perorální dávky sildenafilu až do 100 mg neměly žádný klinicky významný účinek na EKG u zdravých dobrovolníků.

Ve studii sledující hemodynamické účinky jednorázové perorální dávky sildenafilu 100 mg u 14 pacientů se závažným onemocněním koronárních tepen (CAD, *severe coronary artery disease*) (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 dostávali antianginózní léčbu (kromě nitrátů). Výsledky neprokázaly žádné klinicky významné rozdíly, pokud jde o dobu výskytu stenokardie znemožňující další zátěž.

U některých jedinců byly za 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 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 ostrost zraku ani na citlivost na kontrast. V malé placebem kontrolované studii u pacientů s prokázanou věkem podmíněnou makulární degenerací (n = 9) nebyly po sildenafilu (jednorázová dávka, 100 mg) prokázány žádné signifikantní změny při provedených očních vyšetřeních (zraková ostrost, Amslerova mřížka, test rozlišení barev simulující světla na semaforu, Humphreyův perimetr a fotostres).

U zdravých dobrovolníků neměly jednotlivé perorální dávky 100 mg žádný účinek na motilitu nebo morfologii spermatu (viz bod 4.6).

Další informace o klinických hodnoceních

V klinických studiích byl sildenafil podán více než 8 000 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 %), s 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 hodnocení nebo nebyly dostatečně zastoupeny: pacienti po operaci v malé pánvi, po radioterapii, pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin a 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 % pacientů s dávkou 50 mg a 82 % pacientů s dávkou 100 mg, a to ve srovnání s 25 % pacientů užívajících placebo. V kontrolovaných klinických studiích byl počet pacientů užívajících sildenafil, kteří odstoupili ze studie, nízký a srovnatelný s placebem.

Ve všech studiích byly podíly 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.

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Sildenafil se rychle vstřebává. Maximálních pozorovaných plazmatických koncentrací je dosaženo 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 rámci rozmezí doporučených dávek (25–100 mg).

Filmy dispergovatelné v ústech

Účinek jídla na sildenafil 50 mg ve formě filmu dispergovatelného v ústech nebyl studován, očekává se však podobný účinek pozorovaný u sildenafilu 50 mg ve formě tablet dispergovatelných v ústech (viz „Tablety dispergovatelné v ústech“ níže a bod 4.2).

Tablety dispergovatelné v ústech

Pokud jsou tablety dispergovatelné v ústech užity s velmi tučným jídlem, rychlost vstřebání sildenafilu je snížena, medián T_{max} je zpožděn asi o 3,4 hodiny a průměrná hodnota C_{max} a AUC je snížena asi o 59 %, resp. o 12 % ve srovnání s podáním tablet dispergovatelných v ústech ve stavu na lačno (viz bod 4.2).

Distribuce

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

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

Biotransformace

Sildenafil se vylučuje převážně pomocí jaterních mikrosomálních isoenzymů CYP3A4 (hlavní cesta) a CYP2C9 (vedlejší cesta). Hlavní cirkulující metabolit je výsledkem N-demetylace sildenafilu.

Tento metabolit vykazuje profil selektivity vůči fosfodiesteráze podobný profilu sildenafilu a *in vitro* potenci vůči PDE5 ve výši přibližně 50 % mateřské látky. Plazmatické koncentrace tohoto metabolitu dosahují přibližně 40 % hodnot zjištěných u sildenafilu. Metabolit N-desmetyl se dále biotransformuje s terminálním poločasem přibližně 4 hodin.

Eliminace

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

Farmakokinetické vlastnosti u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Maltodextrin,
Glycerol (E 422),
Polysorbát 20 (E 432),
Propylenglykol-monooktanoát (E 477),
poly(vinyl)acetátová disperze 30% (obsahující povidon a natrium-lauryl-sulfát),

Citronové a grapefruitové aroma obsahují citronovou silici, citral, linalool, grapefruitovou silici, pomerančovou silici, nootkaton, butylhydroxyanisol (E 320), kyselinu askorbovou (E 300), maltodextrin, arabskou klovatinu (E 414)
Sukralóza (E 955),
Oxid titaničitý (E 171),
Indigokarmín (E 132),
Čištěná voda.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Každý film dispergovatelný v ústech je zabalen v laminátovém sáčku z PET/vytlačované fólie

Balení po 2, 4, 8 nebo 12 filmech dispergovatelných v ústech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ADOH B.V.

Godfried Bomansstraat 31

6543 JA Nijmegen

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

83/535/23-C

83/536/23-C

83/537/23-C

83/538/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

11. 6. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 6. 2026