

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Azurvig 12,5 mg/stisk dávkovací pumpy, perorální suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml suspenze obsahuje sildenafilum 25 mg (odpovídá sildenafili citras 35,1 mg).
Jeden stisk dávkovací pumpy (0,5 ml) obsahuje sildenafilum 12,5 mg (jako sildenafili citras).

Pomocná(é) látka(y) se známým účinkem

1 ml obsahuje 1 mg natrium-benzoátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze Azurvig je bílá až téměř bílá suspenze neobsahující cizí látky, s charakteristickou mátovou vůní.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Azurvig 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 Azurvig je nezbytné sexuální dráždění.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Použití u dospělých

Azurvig je léčivý přípravek na předpis, a proto by lékař mohl předepisovat každému pacientovi nejvhodnější dávku s přihlédnutím ke konkrétním charakteristikám každého pacienta. Azurvig umožňuje lékaři přizpůsobit se co nejnižší možné účinné dávce s použitím stejného přípravku a usnadňuje titraci / flexibilizaci dávky v případě, že to vyžaduje pacient, přičemž se musí řídit lékařskými kritérii. Umožňuje také minimalizovat nežádoucí účinky (viz bod 5.1).

Doporučená dávka jsou 4 stisky dávkovací pumpy, což odpovídá 50 mg sildenafilu, přičemž je třeba ji užít přibližně jednu hodinu před sexuální aktivitou. Na základě účinnosti a snášenlivosti lze dávku snížit na 2 stisky dávkovací pumpy (25 mg sildenafilu). Lékař obdobným způsobem doporučí dávku uzpůsobenou každému pacientovi. Maximální denní dávka přípravku Azurvig jsou 4 stisky dávkovací pumpy, což odpovídá 50 mg sildenafilu. Maximální doporučená dávka je jednou denně. Pokud je

přípravek Azurvig užíván s jídlem, může být nástup aktivity ve srovnání se stavem na lačno zpomalen (viz bod 5.2).

Jeden stisk dávkovací pumpy obsahuje 12,5 mg sildenafilu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) se úpravy dávek nevyžadují.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Doporučené dávkování popsané v části „Použití u dospělých“ se vztahuje na pacienty s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (odbourávání kreatininu = 30-80 ml / min).

Vzhledem k tomu, že odbourávání sildenafilu je u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin sníženo (odbourávání kreatininu <30 ml / min), je třeba zvážit dávku 2 stisky dávkovací pumpy (25 mg sildenafilu). Na základě účinnosti a snášenlivosti může být dávka v případě potřeby postupně zvyšována na 4 stisky dávkovací pumpy (50 mg sildenafilu).

Pacienti s poruchou funkce jater

Vzhledem k tomu, že odbourávání sildenafilu je u pacientů s poškozením jater (např. cirhózou) snížena, je třeba vzít v úvahu dávku 2 stisky dávkovací pumpy ekvivalentní 25 mg sildenafilu. Na základě účinnosti a snášenlivosti může být dávka v případě potřeby postupně zvyšována na 4 stisky dávkovací pumpy (50 mg sildenafilu).

Pediatrická populace

Azurvig není indikován pro osoby mladší 18 let.

Použití u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky

S výjimkou ritonaviru, u kterého se nedoporučuje souběžné podávání se sildenafilem (viz bod 4.4), je třeba u pacientů současně léčených inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5) vzít v úvahu počáteční dávku 2 stisky dávkovací pumpy ekvivalentní 25 mg sildenafilu.

Aby se minimalizovala možnost vzniku posturální hypotenze u pacientů léčených alfa-blokátorem, měli by být pacienti před zahájením léčby sildenafilem stabilizováni léčbou alfa-blokátory. Navíc má být zváženo zahájení užívání sildenafilu v dávce 2 stisky dávkovací pumpy ekvivalentní 25 mg sildenafilu (viz body 4.4 a 4.5).

| Počet stisků dávkovací pumpy | Množství podávané suspenze | Množství sildenafilu |
|------------------------------|----------------------------|----------------------|
| 2 stisky | 1 ml | 25 mg |
| 4 stisky | 2 ml | 50 mg |

Maximální denní dávka přípravku Azurvig jsou 4 stisky dávkovací pumpy, což odpovídá 50 mg sildenafilu.

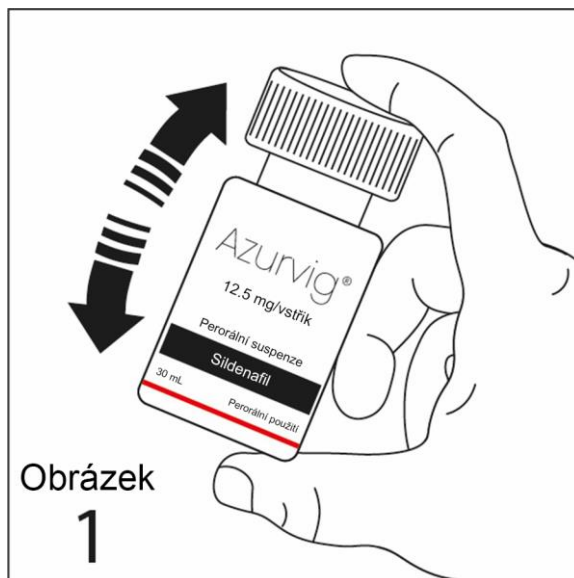
Způsob podání

Perorální podání.

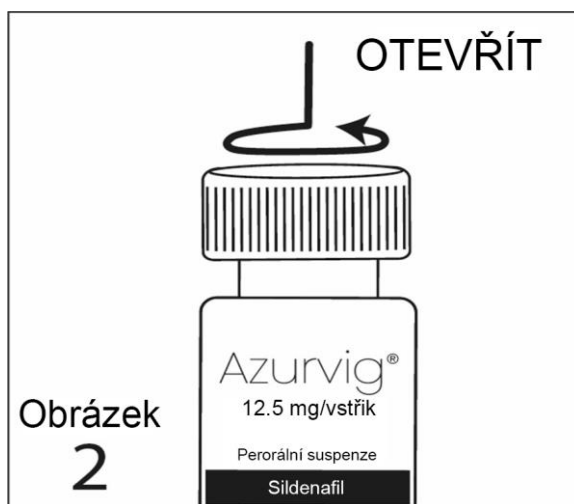
Nepodávejte nazálně ani kožně (lokální aplikace).

POKYNY K UŽÍVÁNÍ

1. Lahvičku intenzivně protřepávejte přibližně po dobu 20 sekund, aby bylo před každým použitím zajištěno, že v lahvičce není sraženina. Viz obrázek 1.



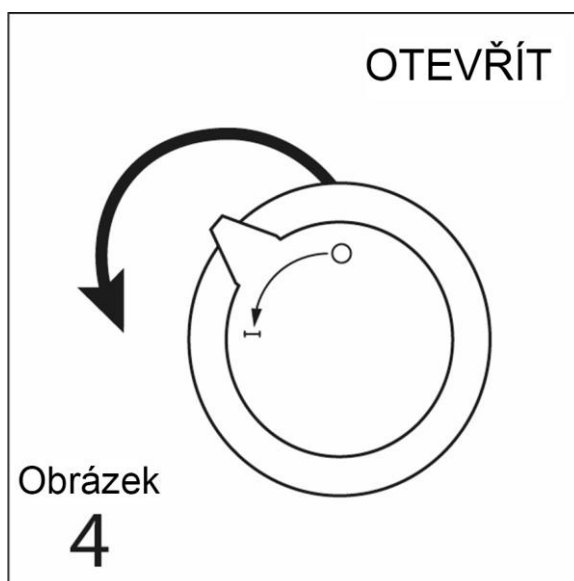
2. Dětský bezpečnostní uzávěr se otevírá silným zatlačením a otočením proti směru hodinových ručiček. Viz obrázek 2.



3. Nasad'te na lahvičku dávkovací pumpu: Nejprve do lahvičky vsuňte plastovou nasávací hadičku pumpy a poté přidr'zte dávkovací pumpu na hrdle lahvičky a po směru hodinových ručiček jej pevně zašroubujte. Viz obrázek 3.



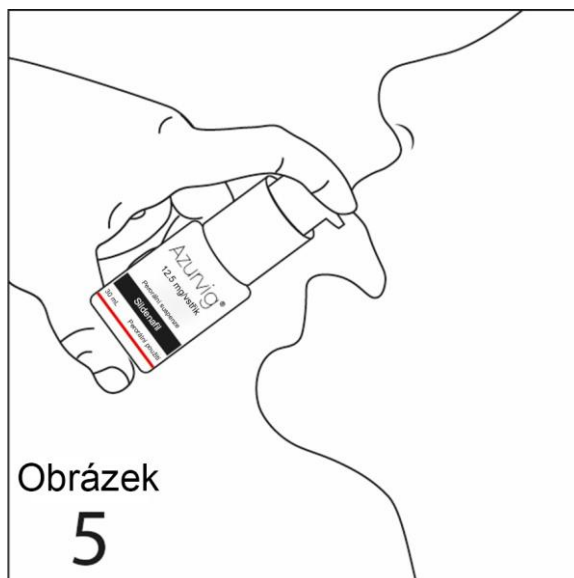
4. Pootočením dávkovací pumpu otevřete. Viz obrázek 4.



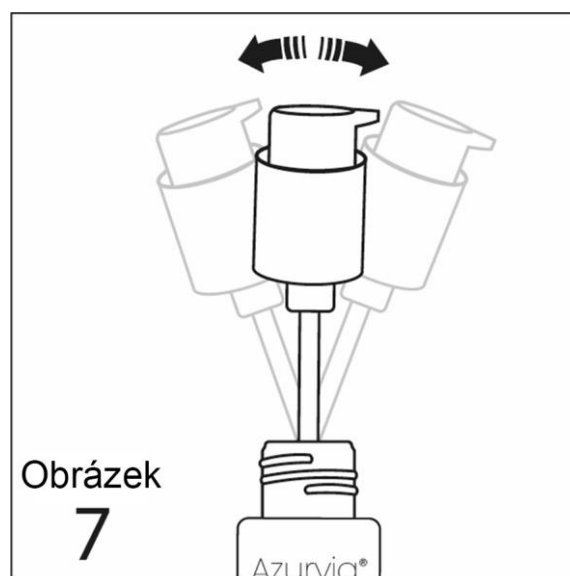
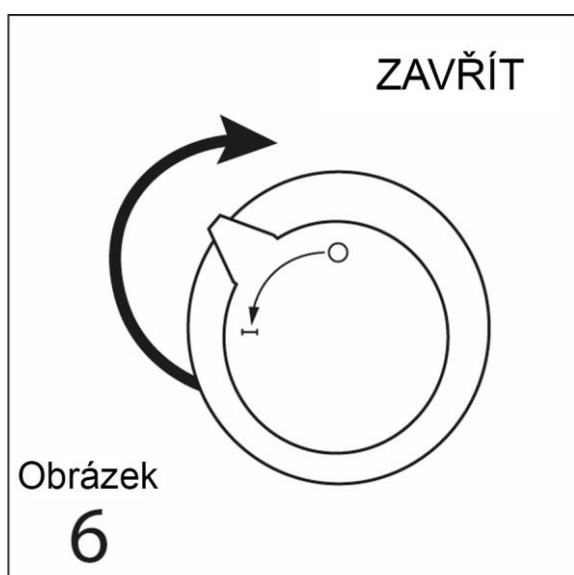
5. Před každým použitím (včetně prvního použití): Třikrát pumpu stiskněte, aby se připravila (naplnila). Přípravek, který se uvolní během této přípravy, zachyťte do svého materiálu. Nyní je pumpa připravena k použití a správně provedený stisk pumpy podá v průměru 12,5 mg sildenafilu. Případné chyby během přípravného plnění mohou způsobit, že podaná dávka bude nižší.

Přípravek pod červenou čarou zlikvidujte.

6. Mírně zakloňte hlavu. Vložte si pumpu do úst. Podle dávkování předepsaného lékařem dávkovací pumpu jednou nebo vícekrát stiskněte, čímž si suspenzi nanasete na jazyk. Okamžitě ji spolu se slinami polkněte. Koncovka pumpy by neměla přijít do přímého styku s vnitřkem úst ani jazykem. Viz obrázek 5.



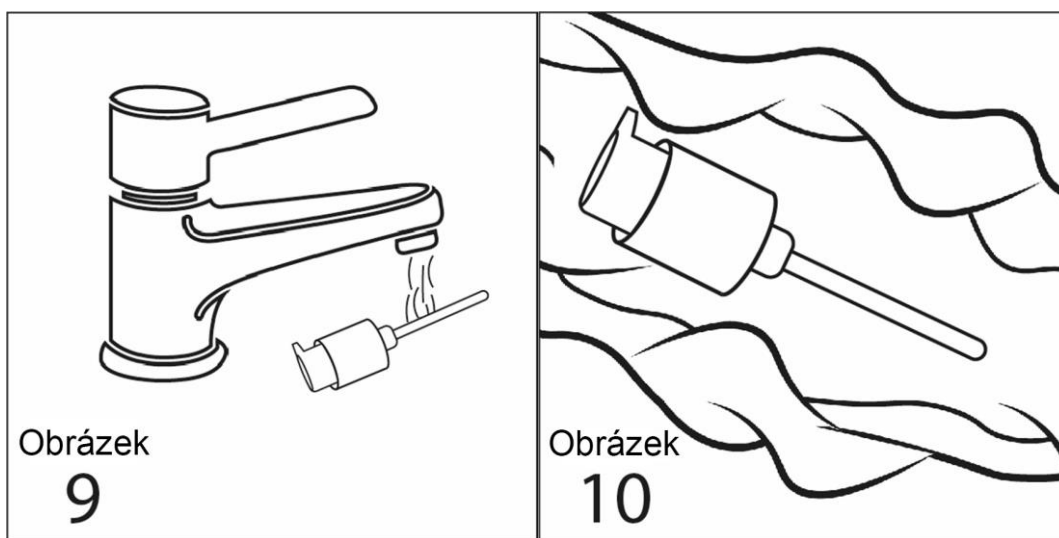
7. Pootočením dávkovací pumpu zavřete (obrázek 6), nechte ji odkapat o vnitřní stěny lahvičky a proti směru hodinových ručiček ji vyšroubujte (obrázek 7).



8. Po každém použití na lahvičku okamžitě vraťte dětský bezpečnostní uzávěr (obrázek 8).



9. Důkladně celou dávkovací pumpu opláchněte vodou a poté ji namířte na savý materiál a několikrát stiskněte, abyste z ní odstranili zbytky přípravku a vody. Před dalším použitím ji nechte úplně oschnout. Viz obrázek 9 a obrázek 10.



Přípravek uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

POZNÁMKA PRO PACIENTY – Vzhledem k nutnosti opakovaného plnění před každou dávkou a omývání dávkovací pumpy lahvička obsahuje v průměru 20 ml perorální suspenze, které jsou skutečně podány do úst pacienta.

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.

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

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

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Pouze pro perorální podání. Nepoužívat jiným způsobem podání.

Kardiovaskulární rizikové faktory

Před zahájením jakékoli léčby erektilní dysfunkce by měl lékař posoudit kardiovaskulární funkce pacienta, protože sexuální aktivita s sebou nese jisté riziko srdečních příhod. Sildenafil má vazodilatační vlastnosti, jejichž výsledkem je malé a přechodné snížení tlaku krve (viz bod 5.1).

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

Sildenafil zvyšuje hypotenzivní účinek nitrátů (viz bod 4.3).

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

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

Priapismus

Přípravky k léčbě erektilní dysfunkce, včetně sildenafilu, je třeba používat opatrně u pacientů s 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, vícečetný myelom nebo leukémie).

Při použití sildenafilu po uvedení přípravku na trh byla hlášena protrahovaná erekce a priapismus. V případě erekce, která přetrvává déle než 4 hodiny, 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 případné použití těchto kombinací nedoporučuje.

Účinky na zrak

V souvislosti s užitím sildenafilu i jiných inhibitorů PDE5 byly spontánně hlášeny případy poruchy zraku (viz bod 4.8). V souvislosti s užitím sildenafilu i jiných inhibitorů PDE5 byly spontánně I z observační studie hlášeny případy vzácného onemocnění neareritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) (viz bod 4.8). Je nutné pacienty poučit, aby v případě náhlé poruchy zraku přestali přípravek Azurvig 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, by měli být pacienti hemodynamicky stabilizováni na léčbě alfa-blokátory, z důvodu minimalizace možného vzniku posturální hypotenze. Mělo by být zváženo zahájení užívání sildenafilu v dávce 2 stisky dávkovací pumpy ekvivalentní 25 mg sildenafilu (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 Azurvig není indikován k použití u žen.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léků na sildenafil

In vitro studie

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.

Při současném podávání inhibitoru HIV proteázy ritonaviru (500 mg 2x denně), což je vysoce účinný inhibitor P450, se sildenafilem (jednorázová dávka 100 mg), došlo v ustáleném stavu k 300% (4násobnému) zvýšení C_{\max} sildenafilu a 1000% (11násobnému) zvýšení AUC sildenafilu v plazmě. Po 24 hodinách byly plazmatické hladiny sildenafilu ještě přibližně 200 ng/ml, narozdíl od hladiny 5 ng/ml, která je obvyklá, pokud je sildenafil podáván samostatně.

Tento náález je ve shodě s význačným účinkem ritonaviru na řadu P450 substrátů. Sildenafil nemá žádný vliv na farmakokinetiku ritonaviru. Na základě těchto farmakokinetických výsledků se nedoporučuje současné podávání sildenafilu s ritonavirem (viz bod 4.4) a maximální dávka sildenafilu nesmí za žádných okolností přesáhnout 1 ml odpovídající 25 mg sildenafilu během 48 hodin.

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

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

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

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

Ačkoli nebyly provedeny specifické interakční studie pro všechny léčivé přípravky, populační farmakokinetická analýza neprokázala žádný účinek souběžné léčby na farmakokinetiku sildenafilu, pokud se uvažovaly skupiny léků jako inhibitory CYP2C9 (např. tolbutamid, warfarin, fenytoin), inhibitory CYP2D6 (např. selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, tricyklická antidepresiva), thiazid a příbuzná diuretika, kličková a draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, blokátory kalciových kanálů, antagonisté beta-adrenoreceptorů nebo induktory metabolismu CYP-450 (jako např. rifampicin, barbituráty). Ve studii se zdravými mužskými dobrovolníky vedlo souběžné podání endotelinového antagonisty bosentanu (induktor CYP3A4 [středně silný], CYP2C9 a zřejmě i CYP2C19) v ustáleném stavu (125 mg 2x denně) se sildenafilem v ustáleném stavu (80 mg 3x denně) k

62,6% snížení AUC a 55,4% snížení C_{\max} sildenafilu. Proto lze při souběžném podání se silnými induktory CYP3A4 jako je rifampicin, očekávat větší snížení plazmatických koncentrací sildenafilu. Nikorandil je sloučeninou složenou z aktivátoru draslíkového kanálu a nitrátu. Z důvodu přítomnosti nitrátové složky existuje potenciál k závažným interakcím mezi sildenafilem a nikorandilem.

Účinky sildenafilu na jiné léky

In vitro studie

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

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

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

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

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

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

Při rozboru následujících skupin antihypertenziv: diuretika, -blokátory a ACE inhibitory, blokátory receptorů pro angiotensin II, antihypertenzní přípravky (vazodilatačně a centrálně účinkující), blokátory adrenergických neuronů, blokátory kalciových kanálů a -blokátory, se neprokázal žádný rozdíl v profilu nežádoucích účinků u nemocných užívajících sildenafil ve srovnání s nemocnými užívajícími placebo. Ve specifické interakční studii, ve které byl sildenafil (100 mg) současně podáván s amlodipinem nemocným s hypertenzí, došlo k přídatnému snížení systolického krevního tlaku vleže o 8 mmHg. Odpovídající přídatné snížení diastolického krevního tlaku vleže bylo 7 mmHg. Tyto hodnoty přídatného snížení krevního tlaku měly stejný rozsah jako hodnoty, které byly pozorovány, pokud byl sildenafil podáván zdravým dobrovolníkům samostatně (viz bod 5.1).

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

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

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).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Azurvig 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

Nebyly prováděny žádné studie zjišťující schopnost řídit a obsluhovat stroje.

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce jsou podle orgánových systémů a četnosti seřazeny všechny klinicky významné nežádoucí účinky, které se vyskytly v klinických studiích s četností vyšší než u placeba (velmi časté (1/10), časté (1/100 a 1/10), méně časté (1/1000 a 1/100), vzácné (1/10000 a 1/1000)).

Navíc je frekvence lékařsky závažných nežádoucích účinků hlášených z postmarketingových zkušeností neznámá.

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 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, 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 plovoucí zákalky, porucha duhovky, mydriáza, halo efekt, edém oka, otok oka, porucha |

| 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) |
|--|---|---|--|--|
| | | | | 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, nazální edém, suchost v nose |
| Gastrointestinální poruchy | | Nauzea, dyspepsie | Refluxní choroba jícnu, zvracení, bolest horní poloviny břicha, sucho v ústech | Orální hypestezie |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | | | Vyrážka | Stevens-Johnsonův syndrom (SJS),* toxická epidermální nekrolýza (TEN)* |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | | | Myalgie, bolest v končetině | |

| 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) |
|---|---|---|--|--|
| 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 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 nevylučuje se močí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologika, léky používané při poruchách erekce. ATC kód GO4B E03.

Mechanismus účinku

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

Fyziologickým mechanismem při erekci penisu je uvolňování oxidu dusnatého (NO) v corpus cavernosum během sexuální stimulace. Oxid dusnatý aktivuje enzym guanylátcyklázu, 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

Z klinického hlediska vyžaduje vysoká prevalence erektilní dysfunkce (ED) u mužů všech věkových skupin s různými psychogenními a organickými poruchami individuální přístup k volbě léčby a je známo, že reakce na dávku sildenafilu je u každého pacienta jiná. Z tohoto důvodu je důležitou vlastností farmaceutické léčkové formy obsahující sildenafil možnost přizpůsobení dávky u každého pacienta podle komorbidit, snášenlivosti a účinnosti.

Cílem lékaře je najít nejnižší ideální dávku, která by byla dostatečná k dosažení vhodného farmakologického účinku, ale co nejmenší, aby umožňovala minimalizovat nežádoucí účinky.

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 po užití sildenafilu medián 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 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 (zraková ostrost, Amslerova mřížka, test rozlišení barev simulující světla na semaforu, Humphreyův perimetr a fotostres).

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

Další informace o klinických studiích

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

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

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

Distribuce

Průměrný distribuční objem při ustáleném stavu (V_{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-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 speciálních 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 metabolite ve srovnání se zdravými mladými dobrovolníky (18-45 let). Vzhledem k rozdílu vazby na bílkoviny plazmy závislému na věku, byl odpovídající vzestup volné plazmatické koncentrace sildenafilu přibližně 40%.

Renální nedostatečnost

U dobrovolníků s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu = 30-80 ml/min) nebyla farmakokinetika sildenafilu po podání jednorázové dávky 50 mg změněna. Střední 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 se závažnou ledvinnou poruchou (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 stejnými staršími dobrovolníky bez renální poruchy. Navíc došlo k podstatnému zvýšení hodnot AUC a C_{max} o 200 %, resp. 79 % pro N-desmetyl metabolit.

Jaterní nedostatečnost

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje neprokázaly na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity opakované dávky, genotoxicity, kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity žádná zvláštní rizika pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

- Natrium-benzoát
- Kyselina citronová
- Sukralosa (E 955)
- Draselná sůl acesulfamu (E 950)
- Hypromelosa 2910/15
- Xanthanová klovatina
- Mátové aroma v prášku (501500 TP0504) obsahující maltodextrin (kukuřičný), aromatické složky (menthofuran 0,6 %, pulegon 0,2 %, estragol 0,09 %) a modifikovaný kukuřičný škrob E 1450 (7,9 %)
- Ochucovadlo v prášku (SC241160) obsahující přírodní aroma, sukralosu E 955 (94,5 %), maltodextrin (bramborový) a ammonium-glycyrrhizát (0,4 %)
- Čištěná voda.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti: 2 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření: 10 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání a pro zacházení s ním

Neotevřená lahvička:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Po prvním otevření:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Primární obalový materiál přípravku Azurvig tvoří lahvičky z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) o objemu 30 ml, které jsou opatřené dětským bezpečnostním uzávěrem v podobě víčka z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE). Součástí balení je také polypropylenová dávkovací pumpa s dávkováním o objemu 0,5 ml na jeden stisk dávkovací pumpy.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pro účely správné likvidace musí být zbytky léčivého přípravku uchovávány ve vhodně uzavřené lahvičce, stejně jako veškerý materiál, který byl použit.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Alpen Pharma GmbH
Steinenfeld 3
77736 Zell am Harmersbach
Německo

8. REGISTRČNÍ ČÍSLO

83/511/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 2. 2019
Datum posledního prodloužení registrace: 21. 7. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 8. 2024