

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Silfeldrem 50 mg
Silfeldrem 100 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg sildenafilu (vo forme citrátu).
Pomocná látka so známym účinkom: 124,76 mg monohydrátu laktózy v tablete.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg sildenafilu (vo forme citrátu).
Pomocná látka so známym účinkom: 249,52 mg monohydrátu laktózy v tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

50 mg

Modré elipsovité bikonvexné filmom obalené tablety s označením „SL50“ na jednej strane.

100 mg

Modré elipsovité bikonvexné filmom obalené tablety s označením „SL100“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Silfeldrem je indikovaný na liečbu erektilnej dysfunkcie u dospelých mužov, čo je neschopnosť dosiahnuť alebo udržať dostatočnú erekciu penisu na vykonanie uspokojivého pohlavného styku.

Aby bol Silfeldrem účinný, je potrebná sexuálna stimulácia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Použitie u dospelých

Odporúčaná dávka je 50 mg užívaná podľa potreby približne jednu hodinu pred sexuálnou aktivitou. Na základe účinnosti a tolerancie sa môže dávka zvýšiť na 100 mg alebo znížiť na 25 mg. Maximálna odporúčaná dávka je 100 mg. Maximálna odporúčaná frekvencia dávkovania je jedenkrát denne. Ak sa Silfeldrem užíva spolu s jedlom, nástup účinku sa môže oneskoriť v porovnaní s užívaním nalačno (pozri časť 5.2).

Osobitné populácie

Starší pacienti

U starších pacientov sa nevyžaduje úprava dávkovania (≥ 65 rokov).

Porucha funkcie obličiek

Odporúčania pre dávkovanie popísané v časti „ Použitie u dospelých“ sa týkajú aj pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu = 30 - 80 ml/min).

Keďže klírens sildenafilu je znížený u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min), má sa zväziť dávka 25 mg. Podľa účinnosti a tolerancie sa dávka môže podľa potreby postupne zvýšiť na 50 mg až 100 mg.

Porucha funkcie pečene

Keďže klírens sildenafilu je znížený u pacientov s poruchou funkcie pečene (napr. cirhózou), má sa zväziť dávka 25 mg. Podľa účinnosti a tolerancie sa dávka môže podľa potreby postupne zvýšiť na 50 mg až 100 mg.

Pediatrická populácia

Silfeldrem nie je indikovaný u osôb mladších ako 18 rokov.

Použitie u pacientov, ktorí užívajú iné lieky

S výnimkou ritonaviru, pri ktorom sa súbežné podávanie so sildenafilom neodporúča (pozri časť 4.4), u pacientov súbežne liečených inhibítormi CYP3A4 sa má zväziť úvodná dávka 25 mg (pozri časť 4.5).

Pacienti liečení alfa-blokátormi majú byť pred začatím liečby sildenafilom stabilizovaní, aby sa minimalizovala možnosť vzniku posturálnej hypotenzie. Okrem toho sa má zväziť úvodná dávka sildenafilu 25 mg (pozri časti 4.4 a 4.5).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

V súlade so známymi účinkami sildenafilu na metabolickú dráhu oxidu dusnatého/cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP) (pozri časť 5.1) sa preukázalo, že sildenafil potenciuje hypotenzívne účinky nitrátov, a preto je jeho súbežné podávanie s donormi oxidu dusnatého (ako je amylnitrit) alebo nitrátmi v akejkoľvek forme kontraindikované.

Súbežné podanie PDE5 inhibítorov, vrátane sildenafilu, so stimulátormi guanylátcyklázy, akým je napr. riociguát, je kontraindikované, pretože môže viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5).

Liečivá na liečbu erektilnej dysfunkcie, vrátane sildenafilu, sa nemajú používať u mužov, u ktorých sa sexuálna aktivita neodporúča (napr. pacienti s ťažkými kardiovaskulárnymi poruchami, ako je nestabilná angína pectoris alebo ťažké srdcové zlyhanie).

Silfeldrem je kontraindikovaný u pacientov, ktorí stratili zrak na jednom oku v dôsledku neareritickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (NAION) bez ohľadu na to, či táto príhoda súvisela alebo nesúvisela s predchádzajúcou expozíciou inhibítora PDE5 (pozri časť 4.4).

Bezpečnosť sildenafilu sa neštudovala u nasledujúcich podskupín pacientov, a preto je jeho použitie kontraindikované: ťažká porucha funkcie pečene, hypotenzia (krvný tlak $< 90/50$ mmHg), nedávno prekonaná mozgová príhoda alebo infarkt myokardu a známe dedičné degeneratívne ochorenia retíny, ako je *retinitis pigmentosa* (menšina týchto pacientov má genetické poruchy retinálnej fosfodiesterázy).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Na stanovenie diagnózy erektilnej dysfunkcie a určenie možných príčin sa má pred zvažovaním farmakologickej liečby zistiť anamnéza a urobiť fyzikálne vyšetrenie.

Kardiovaskulárne rizikové faktory

Pred začatím akejkoľvek liečby erektilnej dysfunkcie majú lekári zohľadniť kardiovaskulárny stav svojich pacientov, pretože sexuálna aktivita je spojená s istým stupňom kardiálneho rizika. Sildenafil má vazodilatačné vlastnosti, ktoré vedú k miernemu a prechodnému zníženiu krvného tlaku (pozri časť 5.1). Pred predpísaním sildenafilu majú lekári starostlivo zvážiť, či ich pacientov s určitými ochoreniami môžu tieto vazodilatačné účinky negatívne ovplyvniť, predovšetkým v kombinácii so sexuálnou aktivitou. Medzi pacientov so zvýšenou citlivosťou na vazodilatancia patria pacienti s obštrukciou výtoky z ľavej komory (napr. aortálnou stenózou, hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou) alebo pacienti so zriedkavým syndrómom multisystémovej atrofie, ktorý sa prejavuje ako závažné poškodenie autonómnej kontroly krvného tlaku.

Sildenafil potenciuje hypotenzný účinok nitrátov (pozri časť 4.3).

Po uvedení lieku na trh boli v časovej súvislosti s používaním sildenafilu zaznamenané závažné kardiovaskulárne príhody, vrátane infarktu myokardu, nestabilnej angíny pectoris, náhleho srdcového úmrtia, ventrikulárnej arytmie, cerebravaskulárnej hemorágie, prechodného ischemického ataku, hypertenzie a hypotenzie.

U väčšiny týchto pacientov, nie však u všetkých, boli prítomné preexistujúce kardiovaskulárne rizikové faktory. Mnohé z týchto hlásených príhod sa vyskytovali počas alebo krátko po pohlavnom styku a niekoľko z nich sa vyskytlo krátko po použití sildenafilu bez sexuálnej aktivity. Nie je možné určiť, či tieto príhody priamo súvisia s týmito faktormi alebo inými faktormi.

Priapizmus

Liečivá na liečbu erektilnej dysfunkcie, vrátane sildenafilu, sa majú používať opatrne u pacientov s anatomickou deformáciou penisu (ako je angulácia, kavernózna fibróza alebo Peyronieho choroba) alebo u pacientov s ochoreniami, ktoré predisponujú k priapizmu (ako je kosáčiková anémia, mnohonásobný myelóm alebo leukémia).

Z post-marketingových skúseností so sildenafilom boli hlásené predĺžené erekcie a priapizmus. V prípade erekcie, ktorá pretrváva dlhšie než 4 hodiny má pacient vyhľadať okamžitú zdravotnú pomoc. Ak priapizmus nie je liečený okamžite, môže to mať za následok poškodenie tkaniva penisu a trvalú stratu potencie.

Kombinované použitie sildenafilu s inými PDE5 inhibítormi alebo inými liečebnými postupmi na liečbu erektilnej dysfunkcie

Bezpečnosť a účinnosť kombinácií sildenafilu s inými PDE5 inhibítormi alebo inými liečebnými postupmi na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) obsahujúcimi sildenafil (REVATIO), alebo s inými liečbami erektilnej dysfunkcie sa neštudovali. Preto sa použitie týchto kombinácií neodporúča.

Účinky na zrak

V súvislosti s užitím sildenafilu a ostatných inhibítorov PDE5 boli spontánne hlásené prípady porúch zraku (pozri časť 4.8). V súvislosti s užitím sildenafilu a ostatných inhibítorov PDE5 boli spontánne a z observačných štúdií hlásené prípady zriedkavého ochorenia, nearterickej prednej ischemickej neuropatie zrkového nervu (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť poučení, aby v akomkoľvek prípade náhle poruchy videnia prestali užívať sildenafil a okamžite sa poradili s lekárom (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie s ritonavírom

Súčasné podávanie sildenafilu s ritonavírom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s alfa-blokátormi

Keď sa sildenafil podáva pacientom užívajúcim alfa-blokátor, odporúča sa opatrnosť, pretože súbežné podávanie môže viesť u niektorých citlivých jedincov k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5).

Tá sa s najväčšou pravdepodobnosťou vyskytne v priebehu 4 hodín po podaní sildenafilu. Na minimalizáciu možnosti rozvoja posturálnej hypotenzie majú byť pacienti pred začatím liečby sildenafilom hemodynamicky stabilizovaní liečbou alfa-blokátormi. Má sa zväžiť úvodná dávka 25 mg sildenafilu (pozri časť 4.2). Okrem toho lekári majú poradiť pacientom čo robiť v prípade príznakov posturálnej hypotenzie.

Účinky na krvácanie

Štúdie *in vitro* s ľudskými krvnými doštičkami naznačujú, že sildenafil potencieje antiagregačný účinok nitroprusidu sodného. Neexistujú žiadne informácie o bezpečnosti podávania sildenafilu pacientom s poruchami krvácania alebo s aktívnym peptickým vredom. Preto sa má sildenafil podávať u týchto pacientov len po starostlivom posúdení prínosu a rizika.

Ženy

Sildenafilom nie je indikovaný na použitie u žien.

Sildenafilom obsahuje monohydrát laktózy.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na sildenafil

Štúdie *in vitro*

Metabolizmus sildenafilu je sprostredkovaný predovšetkým izoformami 3A4 (hlavná metabolická dráha) a 2C9 (vedľajšia metabolická dráha) cytochrómu P450. Inhibítory týchto izoenzýmov môžu preto znížiť klírens sildenafilu a indukory týchto izoenzýmov môžu zvýšiť klírens sildenafilu.

Štúdie *in vivo*

Farmakokinetická analýza údajov z klinických štúdií s rôznymi skupinami pacientov naznačila zníženie klírnsu sildenafilu, keď sa podáva súbežne s inhibítormi CYP3A4 (ako sú ketokonazol, erytromycín, cimetidín). Hoci sa u týchto pacientov nezaznamenalo žiadne zvýšenie incidencie nežiaducich udalostí, pri súbežnom použití sildenafilu s inhibítormi CYP3A4 sa má zväžiť úvodná dávka 25 mg.

Súbežné podávanie inhibítora HIV proteázy ritonaviru, ktorý je veľmi silným inhibítorom P450, v rovnovážnom stave (500 mg dvakrát denne) a sildenafilu (jednorazová dávka 100 mg) viedlo k 300 % (4-násobnému) zvýšeniu C_{max} sildenafilu a k 1 000 % (11-násobnému) zvýšeniu plazmatickej AUC sildenafilu. Po 24 hodinách boli plazmatické hladiny sildenafilu ešte stále na úrovni približne 200 ng/ml, v porovnaní s približne 5 ng/ml, keď sa sildenafil podával samostatne. To sa zhoduje s výraznými účinkami ritonaviru na široké spektrum substrátov P450. Sildenafil nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku ritonaviru. Na základe týchto farmakokinetických výsledkov sa súbežné podávanie sildenafilu s ritonavrirom neodporúča (pozri časť 4.4) a v žiadnom prípade nesmie maximálna dávka sildenafilu za žiadnych okolností prekročiť 25 mg v priebehu 48 hodín.

Súbežné podávanie inhibítora HIV proteázy sachinaviru, inhibítora CYP3A4, v rovnovážnom stave (1 200 mg trikrát denne) a sildenafilu (jednorazová dávka 100 mg) viedlo k 140 % zvýšeniu C_{max} sildenafilu a k 210 % zvýšeniu AUC sildenafilu. Sildenafil nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku sachinaviru (pozri časť 4.2). Predpokladá sa, že silnejšie inhibítory CYP3A4, ako sú ketokonazol a itraconazol, majú výraznejšie účinky.

Keď sa jednorazová dávka 100 mg sildenafilu podávala spolu s erytromycínom, stredne silným inhibítorom CYP3A4, v rovnovážnom stave (500 mg dvakrát denne počas 5 dní), zaznamenalo sa 182 % zvýšenie systémovej expozície sildenafilu (AUC). U zdravých dobrovoľníkov mužov sa nedokázal vplyv azitromycínu (500 mg denne počas 3 dní) na AUC, C_{max} , t_{max} , eliminačnú rýchlostnú konštantu alebo následne na polčas sildenafilu alebo jeho hlavný cirkulujúci metabolit. Pri súbežnom podávaní cimetidínu (800 mg), ktorý je inhibítorom cytochrómu P450 a nešpecifickým inhibítorom

CYP3A4, a sildenafilu (50 mg) zdravým dobrovoľníkom sa zvyšovali plazmatické koncentrácie sildenafilu o 56 %.

Grapefruitová šťava je slabým inhibítorom metabolizmu CYP3A4 v črevnej stene a môže vyvolať mierne zvýšenie plazmatických hladín sildenafilu.

Jednorazové dávky antacida (hydroxidu horečnatého/hydroxidu hlinitého) neovplyvňovali biologickú dostupnosť sildenafilu.

Hoci sa špecifické interakčné štúdie neuskutočnili so všetkými liekmi, farmakokinetická analýza údajov rôznych skupín pacientov nepreukázala žiadny vplyv súbežnej liečby inhibítormi CYP2C9 (ako sú tolbutamid, warfarín, fenytoín), inhibítormi CYP2D6 (ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu, tricyklické antidepresíva), tiazidmi a príbuznými diuretikami, slučkovými diuretikami a draslík šetriacimi diuretikami, inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu, blokátormi vápnikových kanálov, antagonistami beta-adrenergických receptorov alebo induktormi metabolizmu CYP450 (ako sú rifampicín, barbituráty) na farmakokinetiku sildenafilu. V štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi mužského pohlavia viedlo súbežné podávanie antagonistu endotelínu, bosentanu (stredne silný induktor CYP3A4, induktor CYP2C9 a pravdepodobne CYP2C19) v rovnovážnom stave (125 mg dvakrát denne) so sildenafilom v rovnovážnom stave (80 mg trikrát denne) k 62,6 % zníženiu AUC a k 55,4 % zníženiu C_{max} sildenafilu. Preto súbežné podávanie silných CYP3A4 induktorov ako rifampicín môže spôsobiť väčší pokles plazmatickej koncentrácie sildenafilu.

Nikorandil je hybrid aktivátora draslíkových kanálov a nitrátu. Vzhľadom na nitrátovú zložku má potenciál viesť k závažným interakciám so sildenafilom.

Účinky sildenafilu na iné lieky

Štúdie in vitro

Sildenafil je slabým inhibítorom izozýmami 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 cytochrómu P450 ($IC_{50} > 150 \mu\text{mol/l}$). Vzhľadom na maximálne plazmatické koncentrácie približne $1 \mu\text{mol/l}$ po odporúčaných dávkach je nepravdepodobné, že by sildenafil menil klírens substrátov týchto izoenzýmov.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o interakcii sildenafilu a nešpecifických inhibítorov fosfodiesterázy, ako je teofylín alebo dipyrídamol.

Štúdie in vivo

V súlade so známymi účinkami sildenafilu na metabolickú dráhu oxidu dusnatého/cGMP (pozri časť 5.1) sa preukázalo, že sildenafil potenciuje hypotenzné účinky nitrátov, a preto je jeho súbežné podávanie s donormi oxidu dusnatého alebo nitrátmi v akejkoľvek forme kontraindikované (pozri časť 4.3).

Riociguát: Predklinické štúdie ukázali aditívny systémový účinok znižujúci krvný tlak, keď sa inhibítory PDE5 podávali súbežne s riociguátom. Klinické štúdie preukázali, že riociguát zosilňuje hypotenzívne účinky inhibítorov PDE5. V skúšanej populácii nebol nájdený žiadny dôkaz o priaznivom klinickom účinku spomínanej kombinácie. Súbežné užívanie riociguátu s PDE5 inhibítormi, vrátane sildenafilu, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie sildenafilu pacientom užívajúcim alfa-blokátory môže viesť u niektorých citlivých jedincov k symptomatickej hypotenzii. Tá sa s najväčšou pravdepodobnosťou vyskytuje v priebehu 4 hodín po podaní sildenafilu (pozri časti 4.2 a 4.4). V troch špecifických štúdiách liekových interakcií sa pacientom s benígnou hyperpláziou prostaty (BPH) stabilizovaným na liečbe doxazosínom podával alfa-blokátor doxazosín (4 mg a 8 mg) a súbežne sildenafil (25 mg, 50 mg alebo 100 mg).

V týchto štúdiách sa u sledovanej populácie pozorovali priemerné dodatočné poklesy krvného tlaku v ľahu o 7/7 mmHg, 9/5 mmHg a 8/4 mmHg a priemerné dodatočné poklesy krvného tlaku v stoj o 6/6 mmHg, 11/4 mmHg a 4/5 mmHg. Keď sa sildenafil a doxazosín podávali súbežne pacientom stabilizovaným na liečbe doxazosínom, vyskytovali sa ojedinelé hlásenia o pacientoch so

symptomatickou posturálnou hypotenziou. Tieto hlásenia zahŕňali závrat a točenie hlavy, nie však synkopu.

Nepreukázali sa žiadne významné interakcie sildenafilu (50 mg), keď sa podával súbežne s tolbutamidom (250 mg) alebo warfarínom (40 mg), liekmi, ktoré sú metabolizované CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) nepotencioval predĺženie času krvácania zapríčineného kyselinou acetylsalicylovou (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nepotencioval hypotenzné účinky alkoholu u zdravých dobrovoľníkov s priemernými maximálnymi hladinami alkoholu v krvi 80 mg/dl.

Analýza výsledkov o podávaní s nasledujúcimi triedami antihypertenzív: diuretiká, beta-blokátory, ACE inhibítory, antagonisty angiotenzínu II, antihypertenzíva (vazodilatačné a centrálné pôsobiace), blokátory adrenergických neurónov, blokátory vápnikových kanálov a alfa-blokátory, nepreukázala žiadny rozdiel v profile nežiaducich účinkov u pacientov, ktorí užívajú sildenafil v porovnaní s liečbou placebo. V špecifickej interakčnej štúdií, v ktorej sa sildenafil (100 mg) podával súbežne s amlodipínom pacientom s hypertenziou, sa zaznamenalo dodatočné zníženie systolického krvného tlaku v ľahu o 8 mmHg. Zodpovedajúce dodatočné zníženie diastolického krvného tlaku v ľahu bolo o 7 mmHg. Tieto dodatočné poklesy krvného tlaku mali podobný rozsah, ako poklesy pozorované pri podávaní samotného sildenafilu zdravým dobrovoľníkom (pozri časť 5.1).

Sildenafil (100 mg) neovplyvňoval farmakokinetiku inhibítorov HIV proteáz v rovnovážnom stave, sachinaviru a ritonaviru, ktoré sú substrátmi CYP3A4.

U zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia viedol sildenafil v rovnovážnom stave (80 mg trikrát denne) k 49,8 % zvýšeniu AUC bosentanu a k 42 % zvýšeniu C_{max} bosentanu (125 mg dvakrát denne).

Pridanie jednej dávky sildenafilu k sakubitrilu/valsartanu v rovnovážnom stave u pacientov s hypertenziou bolo spojené so signifikantne výraznejším znížením krvného tlaku v porovnaní s podávaním samotného sakubitrilu/valsartanu. Preto je potrebná opatrnosť pri začatí liečby sildenafilom u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Silfeldrem nie je indikovaný pre použitie u žien.

Nie sú k dispozícii adekvátne a kontrolované štúdie u gravidných alebo dojčiacich žien.

V reprodukčných štúdiách u potkanov a králikov sa po perorálnom podaní sildenafilu nezistili žiadne významné nežiaduce účinky.

Nebol prítomný žiaden efekt na mobilitu spermií alebo ich morfológiu po podaní jednotlivej perorálnej dávky 100 mg sildenafilu u zdravých dobrovoľníkov (pozri časť 5.1).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Silfeldrem môže mierne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pretože sa v klinických štúdiách so sildenafilom zaznamenal závrat a zmenené videnie, pred vedením vozidla a obsluhou strojov majú pacienti vedieť, ako reagujú na Silfeldrem.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil sildenafilu je založený na 9 570 pacientoch, ktorí sa zúčastnili 74 dvojito

zaslepených placebom kontrolovaných klinických štúdií. Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie v klinických štúdiách u pacientov liečených sildenafilom boli bolesť hlavy, sčervenanie, dyspepsia, nazálna kongescia, závrat, nevoľnosť, návaly horúčavy, poruchy zraku, cyanopsia a rozmazané videnie.

Nežiaduce reakcie v rámci sledovania po uvedení lieku na trh boli zhromaždené počas obdobia približne > 10 rokov. Vzhľadom na to, že nie všetky nežiaduce reakcie sú hlásené držiteľovi rozhodnutia o registrácii a tým zahrnuté v bezpečnostnej databáze, frekvencie týchto reakcií nemožno spoľahlivo určiť.

Zoznam nežiaducich účinkov zostavený v tabuľke

V tabuľke nižšie sú všetky klinicky dôležité nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli v rámci klinických štúdií s incidenciou väčšou ako pri placebe, uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie (veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)).

Okrem toho je zahrnutá aj frekvencia klinicky dôležitých nežiaducich reakcií hlásených po uvedení lieku na trh, uvedená ako neznáma.

Tabuľka 1: Medicínsky dôležité nežiaduce reakcie zaznamenané s vyššou incidenciou ako pri placebe v kontrolovaných klinických štúdiách a medicínsky dôležité nežiaduce reakcie zaznamenané v rámci sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	<i>Menej časté:</i> rinitída
Poruchy imunitného systému	<i>Menej časté:</i> hypersenzitivita
Poruchy nervového systému	<i>Veľmi časté:</i> bolesť hlavy <i>Časté:</i> závrat <i>Menej časté:</i> somnolencia, hypestézia <i>Zriedkavé:</i> cerebrovaskulárna príhoda, prechodný ischemický atak, záchvat*, opätovný výskyt záchvatov*, synkopa
Poruchy oka	<i>Časté:</i> poruchy farebného videnia**, porucha zraku, rozmazané videnie <i>Menej časté:</i> poruchy slzenia***, bolesť oka, fotofóbia, fotopsia, hyperémia oka, porucha jasného videnia, konjunktivitída <i>Zriedkavé:</i> nearteritická predná ischemická neuropatia zrakového nervu (NAION)*, retinálna vaskulárna oklúzia*, krvácanie sietnice, artériosklerotická retinopatia, porucha sietnice, glaukóm, poruchy v zornom poli, diplopia, znížená ostrosť zraku, myopia, astenopia, opacity sklovca, porucha dúhovky, mydriáza, videnie žiary, edém oka, opuch oka, porucha oka, hyperémia spojoviek, podráždenie oka, abnormálny pocit v oku, edém očného viečka, zmena zafarbenia bielka
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Menej časté:</i> vertigo, tinnitus <i>Zriedkavé:</i> hluchota
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<i>Menej časté:</i> tachykardia, palpitácie <i>Zriedkavé:</i> náhle srdcové úmrtie*, infarkt myokardu, ventrikulárna arytmia*, atriálna fibrilácia, nestabilná angína pectoris

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Poruchy ciev	<i>Časté:</i> sčervenanie, návaly horúčavy <i>Zriedkavé:</i> hypertenzia, hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<i>Časté:</i> nazálna kongescia <i>Menej časté:</i> epistaxa, sínusová kongescia <i>Zriedkavé:</i> zvieranie hrdla, opuch nosa, sucho v nose
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<i>Časté:</i> nevoľnosť, dyspepsia <i>Menej časté:</i> gastroezofageálna refluxná choroba, vracanie, bolesť v hornej časti brucha, sucho v ústach <i>Zriedkavé:</i> hypoestézia úst
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<i>Menej časté:</i> vyrážka <i>Zriedkavé:</i> Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS)*, toxická epidermálna nekrolýza (TEN)*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<i>Menej časté:</i> myalgia, bolesť v končatine
Poruchy obličiek a močových ciest	<i>Menej časté:</i> hematuria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<i>Zriedkavé:</i> hemorágie v penise, priapizmus*, hematospermia, zvýšená erekcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<i>Menej časté:</i> bolesť na hrudi, vyčerpanosť, pocit horúčavy <i>Zriedkavé:</i> podráždenosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<i>Menej časté:</i> zvýšená srdcová frekvencia

* Hlásené len počas dohľadu po uvedení lieku na trh

** Porucha farebného videnia: chloropsia, chromatopsia, cyanopsia, erytropsia a xantopsia

*** Poruchy slzenia: suché oko, porucha slzenia a zvýšené slzenie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

V štúdiách s dobrovoľníkmi boli po podaní jednorazovej dávky až do 800 mg nežiaduce reakcie podobné ako nežiaduce reakcie pozorované pri nižších dávkach, miera incidencie a závažnosť však boli zvýšené. Dávky 200 mg nemali za následok zvýšenú účinnosť, incidencia nežiaducich reakcií (bolesť hlavy, sčervenanie, závrat, dyspepsia, nazálna kongescia, zmena videnia) sa však zvýšila.

V prípade predávkovania sa majú podľa potreby zaviesť štandardné podporné opatrenia. Keďže sildenafil sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny a nevylučuje sa močom, nepredpokladá sa, že by renálna dialýza urýchlila klírens sildenafilu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologiká, lieky určené na liečbu erektilnej dysfunkcie,
ATC kód: G04B E03.

Mechanizmus účinku

Sildenafil je perorálna liečba erektilnej dysfunkcie. Za prirodzených podmienok, t.j. po sexuálnej stimulácii, obnovuje narušenú erektilnú funkciu zvýšením prietoku krvi do penisu.

Fyziologický mechanizmus, ktorý je zodpovedný za erekciu penisu, pozostáva z uvoľňovania oxidu dusnatého (NO) v dutinkatom telese počas sexuálnej stimulácie. Oxid dusnatý následne aktivuje enzým guanylátcyklázu, čo vedie ku zvýšeniu hladín cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP) a tým relaxácii hladkých svalov v dutinkatom telese, čo umožňuje prítok krvi.

Sildenafil je silný a selektívny inhibitor cGMP špecifickej fosfodiesterázy typu 5 (PDE5) v dutinkatom telese, kde je PDE5 zodpovedná za degradáciu cGMP. Sildenafil pôsobí na erekcie periférnym spôsobom. Sildenafil nemá priamy relaxačný účinok na izolované ľudské dutinkaté teleso, účinne však zvyšuje relaxačný účinok NO na toto tkanivo. Keď je aktivovaná dráha NO/cGMP, ako je to v prípade sexuálnej stimulácie, potom inhibícia PDE5 pôsobením sildenafilu má za následok zvýšenie hladín cGMP v dutinkatom telese. Na to, aby sildenafil mal očakávané priaznivé farmakologické účinky, je potrebná sexuálna stimulácia.

Farmakodynamické účinky

Štúdie *in vitro* preukázali, že sildenafil je selektívny pre PDE5, ktorá sa zúčastňuje procesu erekcie. Jeho účinok je silnejší na PDE5 ako na iné známe fosfodiesterázy. Je 10-krát selektívnejší než pre PDE6, ktorá sa zúčastňuje fototransdukcie v retine. Pri maximálnych odporúčaných dávkach je 80-krát selektívnejší než pre PDE1 a viac ako 700-krát selektívnejší než pre PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 a 11. Sildenafil má mimoriadnu 4 000-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 ako pre PDE3, cAMP špecifickú izoformu fosfodiesterázy, ktorá sa zúčastňuje kontroly kontrakility srdca.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dve klinické štúdie sa zaoberali špeciálne hodnotením časového úseku po podaní dávky, počas ktorého by sildenafil mohol vyvolať erekciu ako odpoveď na sexuálnu stimuláciu. V štúdiu s pletyzmografiou penisu (RigiScan) po podaní sildenafilu nalačno bol priemerný čas do nástupu erekcie u pacientov, ktorí dosiahli erekciu so 60 % rigiditou (dostačujúci stupeň rigidity pre pohlavný styk), 25 minút (rozmedzie 12-37 minút). V samostatnej RigiScan štúdiu, bol sildenafil schopný vyvolať erekciu ako odpoveď na sexuálnu stimuláciu ešte 4-5 hodín po podaní dávky.

Sildenafil spôsobuje mierny a prechodný pokles krvného tlaku, ktorý, vo väčšine prípadov, nevyúsťuje do klinických účinkov. Priemerné maximálne zníženie systolického krvného tlaku v ľahu po podaní perorálnej dávky 100 mg sildenafilu bolo 8,4 mmHg. Zodpovedajúca zmena diastolického krvného tlaku v ľahu bola 5,5 mmHg. Toto zníženie krvného tlaku zodpovedá vazodilatačným účinkom sildenafilu, pravdepodobne v dôsledku zvýšených hladín cGMP v hladkom svalstve ciev. Jednorazové perorálne dávky sildenafilu až do 100 mg nevyvolali u zdravých dobrovoľníkov žiadne klinicky významné účinky na EKG.

V štúdiu hemodynamických účinkov jednorazovej perorálnej dávky 100 mg sildenafilu u 14 pacientov so závažným koronárnym arteriálnym ochorením (CAD) (> 70 % stenóza minimálne jednej koronárnej artérie) sa priemerný pokojový systolický krvný tlak znížil o 7 % a diastolický krvný tlak o 6 % v porovnaní s východiskovými hodnotami. Priemerný pľúcny systolický krvný tlak klesol o 9 %. Sildenafil nepreukázal žiadny vplyv na srdcový výdaj a nespôsobil zhoršenie krvného prietoku cez stenózne koronárne artérie.

Dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná záťažová štúdia hodnotila 144 pacientov s erektilnou dysfunkciou a chronickou stabilnou angínou, ktorí pravidelne užívali antianginózne lieky (okrem nitrátov). Výsledky nepreukázali žiaden klinicky relevantný rozdiel medzi sildenafilom a placebom v čase do vzniku limitujúcej angíny pectoris.

U niektorých osôb sa 1 hodinu po podaní dávky 100 mg pomocou Farnsworth-Munsellovho testu so

100 farebnými odtieňmi zistili mierne a prechodné rozdiely v rozlišovaní farieb (modrá/zelená), pričom 2 hodiny po podaní dávky sa nezistili žiadne účinky. Možný mechanizmus tejto zmeny v rozlišovaní farieb súvisí s inhibíciou PDE6, ktorá sa zúčastňuje fototransdukčnej kaskády retiny. Sildenafil nemá žiadny vplyv na vizuálnu ostrosť, ani citlivosť kontrastu. V malej placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov s dokumentovaným včasným štádiom vekom podmienenej makulárnej degenerácie (n = 9) sa po sildenafili (jednorazová dávka 100 mg) nepreukázal žiadne významné zmeny vo vykonaných vizuálnych testoch (vizuálna ostrosť, Amslerova mriežka, rozlíšenie farieb pri simulovanom dopravnom semafore, Humpreyho perimeter a fotostres).

Po podaní jednorazových perorálnych dávok 100 mg sildenafilu zdravým dobrovoľníkom sa nezaznamenal žiadny vplyv na motilitu ani na morfológiu spermií (pozri časť 4.6).

Ďalšie informácie o klinických skúšaníach

V klinických skúšaníach sa sildenafil podával viac ako 8 000 pacientom vo veku 19-87 rokov. Zastúpené boli nasledujúce skupiny pacientov: starší pacienti (19,9 %), pacienti s hypertenziou (30,9 %), s diabetom mellitus (20,3 %), s ischemickou chorobou srdca (5,8 %), s hyperlipidémiou (19,8 %), s poranením miechy (0,6 %), s depresiou (5,2 %), po transuretrálnej resekcii prostaty (3,7 %), po radikálnej prostatektómii (3,3 %). Nasledujúce skupiny neboli dostatočne zastúpené alebo boli vylúčené z klinických skúšaní: pacienti po chirurgickom zákroku v oblasti panvy, pacienti po rádioterapii, pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene a pacienti s niektorými kardiovaskulárnymi ochoreniami (pozri časť 4.3).

Podiel pacientov, ktorí v štúdiách s fixnými dávkami udávali, že liečba viedla k zlepšeniu ich erekcie, bol 74 % (50 mg) a 82 % (100 mg) v porovnaní s 25 % pri placebe. V kontrolovaných klinických skúšaníach bola miera prerušenia liečby sildenafilom nízka a podobná ako pri placebe.

Vo všetkých skúšaníach bol podiel pacientov, ktorí udávali zlepšenie po podaní sildenafilu, nasledujúci: psychogénna erektilná dysfunkcia (84 %), zmiešaná erektilná dysfunkcia (77 %), organická erektilná dysfunkcia (68 %), staršie osoby (67 %), diabetes mellitus (59 %), ischemická choroba srdca (69 %), hypertenzia (68 %), TURP (61 %), radikálna prostatektómia (43 %), poranenie miechy (83 %), depresia (75 %). Bezpečnosť a účinnosť sildenafilu bola preukázaná v dlhodobých štúdiách.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom s obsahom sildenafilu vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu erektilnej dysfunkcie (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Sildenafil sa rýchlo vstrebáva. Maximálne pozorované plazmatické koncentrácie sa dosahujú v priebehu 30 až 120 minút (medián 60 minút) po perorálnom podaní nalačno. Priemerná absolútna perorálna biologická dostupnosť je 41 % (rozmedzie 25-63 %). AUC a C_{max} sa po perorálnom podaní sildenafilu zvyšujú proporcionálne s dávkou v rozsahu odporúčaného dávkovacieho rozmedzia (25-100 mg).

Keď sa sildenafil užíva súbežne s jedlom, rýchlosť absorpcie sa znižuje, pričom priemerné oneskorenie t_{max} je 60 minút a priemerné zníženie C_{max} 29 %.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem (V_d) sildenafilu v rovnovážnom stave je 105 l, čo naznačuje distribúciu do tkanív. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 100 mg je priemerná maximálna celková plazmatická koncentrácia sildenafilu približne 440 ng/ml (CV 40 %). Keďže sa 96 % sildenafilu (a jeho hlavného cirkulujúceho N-dezmetylmetabolitu) viaže na plazmatické bielkoviny, dôsledkom toho je priemerná maximálna plazmatická koncentrácia voľného sildenafilu 18 ng/ml (38 nM). Väzba na bielkoviny nezávisí od celkových koncentrácií liečiva.

U zdravých dobrovoľníkov, ktorí užívajú sildenafil (jednorazovú dávku 100 mg), sa 90 minút po podaní nachádza v ejakuláte menej ako 0,0002 % podanej dávky (priemerne 188 ng).

Biotransformácia

Sildenafil je metabolizovaný predovšetkým mikrozomálnymi izoenzýmami CYP3A4 (hlavná metabolická dráha) a CYP2C9 (vedľajšia metabolická dráha) pečene. Hlavný cirkulujúci metabolit je výsledkom N-demetylácie sildenafilu. Tento metabolit má profil selektivity na fosfodiesterázu podobný sildenafilu a účinnosť *in vitro* na PDE5 približne 50 % v porovnaní s východiskovým liečivom. Plazmatické koncentrácie tohto metabolitu zodpovedajú približne 40 % koncentrácie pozorovanej pri sildenafili. N-dezmetylmetabolit je ďalej metabolizovaný s terminálnym polčasom približne 4 hod.

Eliminácia

Celkový telový klírens sildenafilu je 41 l/hod s výsledným terminálnym fázovým polčasom 3–5 hod. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní sa sildenafil vylučuje vo forme metabolitov predovšetkým stolicou (približne 80 % podanej perorálnej dávky) a v menšej miere močom (približne 13 % podanej perorálnej dávky).

Farmakokinetika v špeciálnych skupinách pacientov

Staršie osoby

U zdravých starších dobrovoľníkov (vo veku 65 rokov alebo viac) bol klírens sildenafilu znížený, čo malo za následok vyššie plazmatické koncentrácie sildenafilu a aktívneho N-dezmetylmetabolitu približne o 90 % v porovnaní s koncentraciami pozorovanými u mladších zdravých dobrovoľníkov (vo veku 18–45 rokov). Vzhľadom na rozdiely vo väzbe na plazmatické bielkoviny podmienené vekom bolo zodpovedajúce zvýšenie plazmatickej koncentrácie voľného sildenafilu približne 40 %.

Renálna insuficiencia

U dobrovoľníkov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu = 30–80 ml/min) nebola farmakokinetika sildenafilu zmenená po podaní jednorazovej perorálnej dávky 50 mg. Priemerná AUC N-dezmetylmetabolitu sa zvýšila na 126 % a C_{max} na 73 % v porovnaní s dobrovoľníkmi v rovnakom veku bez poruchy funkcie obličiek. Vzhľadom na vysokú interindividuálnu variabilitu však tieto rozdiely neboli štatisticky významné. U dobrovoľníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) bol klírens sildenafilu znížený, čo malo za následok priemerné zvýšenie AUC o 100 % a C_{max} o 88 %, v porovnaní s dobrovoľníkmi v rovnakom veku bez poruchy funkcie obličiek. Okrem toho sa významne zvýšili hodnoty AUC N-dezmetylmetabolitu o C_{max} o 200 % a o 79%.

Hepatálna insuficiencia

U dobrovoľníkov s miernou až stredne ťažkou cirhózou pečene (Child-Pughova trieda A a B) bol klírens sildenafilu znížený, čo malo za následok zvýšenie AUC (84 %) a C_{max} (47 %) v porovnaní s dobrovoľníkmi v rovnakom veku bez poruchy funkcie pečene. Farmakokinetika sildenafilu u pacientov so ťažkou poruchou funkcie pečene sa neskúmala.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Laktóza, monohydrát
Celulóza, mikrokryštalická (E460)
Povidón K29-32 (E1201)
Kroskarmelóza, sodná soľ (E468)
Stearát horečnatý (E572)

Filmová vrstva:

Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 6000
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC-PVDC/hliníkové blistre v škatuliach s 1, 4, 8 alebo 12 tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Silfeldrem nie je dostupný v najnižšej sile 25 mg.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

G.L. Pharma GmbH,
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Silfeldrem 50 mg: 83/0849/10-S
Silfeldrem 100 mg: 83/0850/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. novembra 2010
Dátum predĺženia registrácie: 20. februára 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Júl 2022