

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Sildenafil Sandoz 100 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 100 mg sildenafilu (vo forme citrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Sildenafil Sandoz 100 mg tablety sú svetlomodré okrúhle jemne bodkované tablety, s deliacou ryhou v tvare kríža na oboch stranách a vyrazeným nápisom "100" na jednej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na štyri rovnaké časti.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Sildenafil je indikovaný na liečbu dospelých mužov s erektilnou dysfunkciou, čo je neschopnosť dosiahnuť alebo udržať dostatočnú erekciu penisu na vykonanie uspokojivého pohlavného styku.

Aby bol sildenafil účinný, je potrebná sexuálna stimulácia.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### *Použitie u dospelých*

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

##### Osobitné populácie

##### *Starší*

U starších pacientov sa nevyžaduje úprava dávkovania ( $\geq 65$  rokov).

##### *Porucha funkcie obličiek*

Odporúčané dávkovanie uvedené v časti "Použitie u dospelých" sa vzťahuje na pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu = 30-80 ml/min).

Nakoľko je klírens sildenafilu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $< 30$  ml/min) znížený, má sa zvážiť podanie dávky 25 mg. Na základe účinnosti a tolerancie sa dávka môže postupne zvýšiť na 50 mg, ak je to potrebné, až na 100 mg.

#### *Porucha funkcie pečene*

Nakoľko je klírens sildenafilu u pacientov s poruchou funkcie pečene (napr. cirhóza) znížený, má sa zvážiť podanie dávky 25 mg. Na základe účinnosti a tolerancie sa dávka môže postupne zvýšiť na 50 mg, ak je to potrebné, až na 100 mg.

#### *Pediatrická populácia*

Sildenafil nie je indikovaný osobám mladším ako 18 rokov.

#### *Použitie u pacientov užívajúcich iné lieky*

U pacientov súbežne užívajúcich inhibítory CYP3A4 (pozri časť 4.5) sa má zvážiť začiatková dávka 25 mg. Výnimkou je ritonavir, ktorého súbežné podávanie so sildenafilom sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Aby sa minimalizovala možnosť vzniku posturálnej hypotenzie u pacientov liečených alfablokátormi, pacienti sa majú pred začatím liečby sildenafilom stabilizovať. Navyše sa má zvážiť začiatková dávka sildenafilu 25 mg (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

V súlade so známym účinkom na metabolickú cestu oxidu dusnatého/cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP) (pozri časť 5.1) sa preukázalo, že sildenafil zosilňuje hypotenzívny účinok nitrátov, a preto je súbežné užívanie 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).

Látky na liečbu erektilnej dysfunkcie, vrátane sildenafilu, nemajú užívať muži, u ktorých sa sexuálna aktivita neodporúča (napr. pacienti so závažným kardiovaskulárnym ochorením, ako je nestabilná angína pectoris alebo závažné zlyhanie srdca).

Sildenafil je kontraindikovaný u pacientov, ktorí nevidia na jedno oko v dôsledku neareritickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION), bez ohľadu na to, či táto epizóda súvisela alebo nesúvisela s predchádzajúcou expozíciou inhibítorom PDE5 (pozri časť 4.4).

Keďže sa bezpečnosť sildenafilu u nasledujúcich podskupín pacientov neskúmala, jeho užívanie je kontraindikované: ťažká porucha funkcie pečene, hypotenzia (krvný tlak < 90/50 mmHg), nedávno prekonaná mozgová príhoda alebo infarkt myokardu a známe dedičné degeneratívne ochorenie sietnice ako je *retinitis pigmentosa* (malá časť týchto pacientov má genetickú poruchu retinálnej fosfodiesterázy).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Na diagnostikovanie erektilnej dysfunkcie a stanovenie jej možných príčin sa má ešte pred rozhodnutím o farmakologickej liečbe vykonať anamnéza a fyzikálne vyšetrenie.

#### Kardiovaskulárne rizikové faktory

Pred začatím akejkoľvek liečby erektilnej dysfunkcie majú lekári zvážiť kardiovaskulárny stav svojich

pacientov, pretože sexuálna aktivita sa spája s istým stupňom kardiálneho rizika. Sildenafil má vazodilatačné vlastnosti, čoho dôsledkom je mierne a prechodné zníženie krvného tlaku (pozri časť 5.1). Pred predpísaním sildenafilu má lekár dôkladne zvážiť, či by tieto vazodilatačné účinky nemohli nepriaznivo ovplyvniť stav pacienta s určitým ochorením, a to najmä v kombinácii so sexuálnou aktivitou. Medzi pacientov so zvýšenou citlivosťou na podanie vazodilancií patria pacienti s obštrukciou výtoku ľavej komory (napr. aortálna stenóza, hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia), alebo pacienti so zriedkavým syndrómom multisystémovej atrofie, ktorý sa prejavuje ako závažné poškodenie autonómnej kontroly krvného tlaku.

Sildenafil zosilňuje hypotenzný účinok nitrátov (pozri časť 4.3).

Po uvedení lieku na trh sa v časovej súvislosti s užívaním sildenafilu hlásili závažné kardiovaskulárne príhody vrátane infarktu myokardu, nestabilnej angíny, náhlejšej srdcovej smrti, ventrikulárnej arytmie, cerebrálnych hemorágií, prechodného ischemického ataku, hypertenzie a hypotenzie. Väčšina týchto pacientov, nie však všetci, mali kardiovaskulárne rizikové faktory. Mnohé z týchto hlásených príhod sa vyskytli počas alebo krátko po pohlavnom styku a k niekoľkým z nich došlo krátko po užití sildenafilu bez sexuálnej aktivity. Nie je možné určiť, či tieto udalosti priamo súvisia s týmito alebo inými faktormi.

#### Priapizmus

Látky na liečbu erektilnej dysfunkcie, vrátane sildenafilu, majú s opatnosťou užívať pacienti s anatomicou deformáciou penisu (ako je angulácia, kavernózna fibróza alebo Peyronieho choroba), alebo pacienti s ochoreniami, ktoré ich 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 ako 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.

#### Kombinovanie sildenafilu s inými PDE5 inhibítormi alebo inými liečebnými postupmi na liečbu erektilnej dysfunkcie

Bezpečnosť a účinnosť kombinácie sildenafilu s inými PDE5 inhibítormi alebo alebo inými liečebnými postupmi na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) obsahujúcimi sildenafil alebo inými liečebnými postupmi na liečbu erektilnej dysfunkcie nebola študovaná.. Preto sa použitie takýchto kombinácií neodporúča.

#### Účinky na zrak

V súvislosti s užívaním sildenafilu a iných inhibítorov PDE5 sa spontánne hlásili prípady poruchy zraku (pozri časť 4.8). V súvislosti s užívaním sildenafilu a iných inhibítorov PDE5 sa v spontánnych hláseniach a observačnej štúdií zaznamenali prípady neareritickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu, zriedkavého ochorenia (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť poučení, aby v prípade akejkoľvek náhlejšej poruchy zraku prestali užívať sildenafil a ihneď sa poradili s lekárom (pozri časť 4.3).

#### Súbežné užívanie s ritonavírom

Súbežné užívanie sildenafilu s ritonavírom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

#### Súbežné užívanie s alfablokátormi

Opatnosť sa odporúča pri podávaní sildenafilu pacientom užívajúcim alfablokátory, nakoľko súbežné užívanie môže u niektorých citlivých jedincov viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5). Najpravdepodobnejší čas výskytu je do 4 hodín po podaní sildenafilu. Aby sa minimalizovala možnosť vzniku posturálnej hypotenzie, pred začatím liečby sildenafilom musia byť pacienti liečení alfablokátormi hemodynamicky stabilizovaní. Má sa zvážiť podanie začiatkovej dávky sildenafilu 25 mg (pozri časť 4.2). Lekári majú navyše pacientom poradiť, ako postupovať v prípade výskytu príznakov posturálnej hypotenzie.

### Účinnok na krvácanie

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

### Ženy

Sildenafil nie je indikovaný na použitie u žien.

Sildenafil Sandoz 100 mg tablety obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Účinky iných liekov na sildenafil

#### *In vitro štúdie*

Sildenafil sa metabolizuje najmä prostredníctvom izoforiem cytochrómu P450 (CYP) 3A4 (hlavná metabolická cesta) a 2C9 (vedľajšia metabolická cesta). Preto môžu inhibítory týchto izoenzýmov znížiť klírens sildenafilu a indukory týchto izoenzýmov môžu zvýšiť klírens sildenafilu.

#### *In vivo štúdie*

Farmakokinetické analýzy údajov z klinických štúdií s rôznymi skupinami pacientov naznačujú, že pri súbežnom užívaní s inhibítormi CYP3A4 (ako je ketokonazol, erytromycín, cimetidín) dochádza k zníženiu klírnsu sildenafilu. Aj keď sa u týchto pacientov, ktorí užívali sildenafil súbežne s inhibítormi CYP3A4, nepozoroval zvýšený výskyt nežiaducich účinkov, má sa zvážiť podanie začiatocnej dávky 25 mg.

Súbežné podanie inhibítora HIV proteázy ritonaviru, ktorý je veľmi silný inhibítor cytochrómu P450, v rovnovážnom stave (500 mg dvakrát denne) so sildenafilom (jednorazová dávka 100 mg) viedlo k 300 % (4-násobnému) zvýšeniu  $C_{max}$  sildenafilu a 1000 % (11-násobnému) zvýšeniu hodnoty AUC sildenafilu v plazme. Po 24 hodinách boli plazmatické hladiny sildenafilu ešte stále približne 200 ng/ml v porovnaní s približne 5 ng/ml, keď sa sildenafil podával samostatne. Tieto údaje sú v súlade s výraznými účinkami ritonaviru na široké spektrum substrátov P450. Sildenafil nemal žiadny vplyv na farmakokinetiku ritonaviru. Na základe týchto farmakokinetických výsledkov sa súbežné užívanie sildenafilu s ritonavírom neodporúča (pozri časť 4.4) a v žiadnom prípade nesmie maximálna dávka sildenafilu za žiadnych okolností prekročiť 25 mg počas 48 hodín.

Súbežné užívanie inhibítora HIV proteázy sachinaviru, inhibítora CYP3A4, v rovnovážnom stave (1200 mg trikrát denne) so sildenafilom (jednorazová dávka 100 mg) viedlo k 140 % zvýšeniu  $C_{max}$  sildenafilu a 210 % zvýšeniu hodnoty AUC sildenafilu. Sildenafil nemal žiadny vplyv na farmakokinetiku sachinaviru (pozri časť 4.2). U silnejších inhibítorov CYP3A4, ako je ketokonazol a itraconazol, sa očakávajú výraznejšie účinky.

Ak sa sildenafil podával jednorazovo ako 100 mg dávka spolu s erytromycínom, stredne silným inhibítorom CYP3A4, v rovnovážnom stave (500 mg dvakrát denne počas 5 dní), zaznamenal sa 182 % vzostup systémovej expozície sildenafilom (AUC). U normálnych zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia sa nedokázal žiadny vplyv azitromycínu (500 mg denne počas 3 dní) na AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , konstantu rýchlosti eliminácie alebo následne na polčas sildenafilu alebo jeho hlavný cirkulujúci metabolit. Pri súbežnom podávaní sildenafilu (50 mg) a cimetidínu (800 mg), ktorý je inhibítor cytochrómu P450 a nešpecifický inhibítor CYP3A4, zdravým dobrovoľníkom, došlo k 56 % zvýšeniu plazmatickej koncentrácie sildenafilu.

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

Podanie jednorazových dávok antacid (hydroxid horečnatý/hydroxid hlinitý) neovplyvnilo biologickú dostupnosť sildenafilu.

Hoci sa špecifické interakčné štúdie nevykonali so všetkými liekmi, analýzy farmakokinetických údajov rôznych skupín pacientov nepreukázali žiadny vplyv inhibítorov CYP2C9 (ako je tolbutamid, warfarín, fenytoín), inhibítorov CYP2D6 (ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu, tricyklické antidepresíva), tiazidov a príbuzných diuretík, slučkových a draslík šetriacich diuretík, inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu, blokátorov vápnikového kanálu, betablokátorov alebo induktorov metabolizmu CYP450 (ako je rifampicín, barbituráty) na farmakokinetiku sildenafilu pri ich súbežnom podaní. V štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi mužského pohlavia viedlo súčasné 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 súčasné podávanie silných CYP3A4 induktorov ako rifampicín môže spôsobiť väčší pokles plazmatickej koncentrácie sildenafilu.

Nikorandil je hybrid aktivátora draslíkových kanálov a nitrátu. Kvôli nitrátovej zložke má potenciál viesť k závažným interakciám so sildenafilom.

### Účinky sildenafilu na iné lieky

#### *In vitro štúdie*

Sildenafil je slabý inhibítor izozýmami 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 cytochrómu P450 ( $IC_{50} > 150 \mu\text{mol/l}$ ). Je nepravdepodobné, že by sildenafil ovplyvňoval klírens substrátov týchto izoenzým, keďže maximálna plazmatická koncentrácia sildenafilu po podaní odporúčaných dávok je približne  $1 \mu\text{mol/l}$ .

Neexistujú žiadne údaje o interakcii sildenafilu a nešpecifických inhibítorov fosfodiesterázy, ako je teofylín alebo dipyridamol.

#### *In vivo štúdie*

V súlade so známym účinkom na metabolickú cestu oxidu dusnatého/cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP) (pozri časť 5.1) sa preukázalo, že sildenafil zosilňuje hypotenzný účinok nitrátov, a preto je súbežné užívanie 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 súčasne 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. Súčasné užívanie riociguátu s PDE5 inhibítormi, vrátane sildenafilu, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie sildenafilu pacientom užívajúcim alfablokátory môže u niektorých citlivých jedincov vyvolať symptomatickú hypotenziu. Najpravdepodobnejší čas výskytu je do 4 hodín po podaní sildenafilu (pozri časti 4.2 a 4.4). V troch špecifických interakčných štúdiách sa alfablokátor doxazosín (4 mg a 8 mg) a sildenafil (25 mg, 50 mg alebo 100 mg) súbežne podávali pacientom s benígnou hyperpláziou prostaty (BPH) stabilizovaným na liečbe doxazosínom. V tejto sledovanej skupine pacientov sa pozorovalo priemerné dodatočné zníženie krvného tlaku v ľahu o 7/7 mmHg, 9/5 mmHg a 8/4 mmHg, a priemerné dodatočné zníženie tlaku krvi v stoji o 6/6 mmHg, 11/4 mmHg a 4/5 mmHg. Keď sa sildenafil a doxazosín podávali súbežne pacientom stabilizovaným na liečbe doxazosínom, hlásenia o výskyte symptomatickej posturálnej hypotenzie u pacientov boli zriedkavé. V týchto hláseniach sa vyskytli závraty a strata rovnováhy, nie však synkopa.

Pri súbežnom podávaní sildenafilu (50 mg) s tolbutamidom (250 mg) alebo warfarínom (40 mg), ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP2C9, sa nezaznamenali žiadne významné interakcie.

Sildenafil (50 mg) nezvyšoval predĺženie času krvácania spôsobeného acetylsalicylovou kyselinou (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nezosilňoval hypotenzný účinok alkoholu u zdravých dobrovoľníkov, ktorí mali priemernú maximálnu hladinu alkoholu v krvi 80 mg/dl.

Analýza výsledkov o podávaní s nasledujúcimi skupinami antihypertenzív, ako sú diuretiká, betablokátory, ACE inhibitory, antagonisty angiotenzínu II, iné antihypertenzíva (vazodilatátory a centrálné pôsobiace), blokátory adrenergických neurónov, blokátory vápnikových kanálov a alfablokátory, nepreukázala žiadny rozdiel v profile nežiaducich účinkov u pacientov užívajúcich sildenafil v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo. V špecifickej interakčnej štúdií, pri ktorej sa pacientom s hypertenziou podával sildenafil (100 mg) súbežne s amlodipínom, sa zaznamenalo ďalšie zníženie systolického tlaku krvi v ľahu o 8 mmHg. Zodpovedajúce ďalšie zníženie diastolického tlaku krvi v ľahu bolo o 7 mmHg. Toto ďalšie zníženie krvného tlaku malo podobný rozsah, ako keď sa sildenafil podával zdravým dobrovoľníkom samostatne (pozri časť 5.1).

Sildenafil (100 mg) neovplyvnil farmakokinetiku inhibítorov HIV proteázy, sachinaviru a ritonaviru v rovnovážnom stave. Obidva sú substráty 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**

Sildenafil nie je indikovaný na použitie u žien.

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

V reprodukčných štúdiách na potkanoch a králikoch sa po perorálnom podaní sildenafilu nepozorovali žiadne relevantné nežiaduce účinky.

U zdravých dobrovoľníkov sa po jednorazovom podaní perorálnych dávok sildenafilu 100 mg nepozoroval vplyv na pohyblivosť alebo morfológiu spermií (pozri časť 5.1).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Sildenafil môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Keďže sa v klinických štúdiách so sildenafilom hlásili závraty a zmenené videnie, pacienti majú predtým, ako budú viesť vozidlá a obsluhovať stroje vedieť, ako reagujú na podanie sildenafilu.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil sildenafilu je založený na výsledkoch u 9750 pacientov, ktorí sa zúčastnili 74 dvojito zaslepených, placeboom kontrolovaných klinických štúdií. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických štúdiách u pacientov liečených sildenafilom boli bolesť hlavy, návaly, dyspepsia, nazálna kongescia, závraty, nevoľnosť, návaly horúčavy, poruchy zraku, cyanopsia a rozmazané videnie.

Nežiaduce reakcie v rámci sledovania lieku po jeho uvedení na trh sa zhromažďovali počas obdobia približne > 10 rokov. Keďže nie všetky nežiaduce reakcie sa hlásili držiteľovi rozhodnutia o registrácii, a tak nie sú zahrnuté do bezpečnostnej databázy, frekvencie týchto reakcií sa nedajú spoľahlivo určiť.

#### Zoznam nežiaducich reakcií zostavený do tabuľky

V tabuľke uvedenej nižšie sú všetky klinicky dôležité nežiaduce reakcie, ktorých incidencia v klinických štúdiách bola vyššia 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  $< 1/1\ 000$ )).

V rámci jednotlivých skupín frekvencie sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1: Klinicky dôležité nežiaduce reakcie, ktorých incidencia v kontrolovaných klinických štúdiách bola vyššia v porovnaní s placebom a klinicky dôležité nežiaduce reakcie hlásené v rámci sledovania lieku po jeho uvedení na trh.**

Trieda orgánových systémov	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 $< 1/1\ 000$ )
Infekcie a nákazy			rinitída	
Poruchy imunitného systému			precitlivosť	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat	spavosť, hypoestézia	cerebrovaskulárna príhoda, tranzitórny ischemický atak, záchvat*, opätovný výskyt záchvatov*, synkopa
Poruchy oka		poruchy farebného videnia**, porucha zraku, rozmazané videnie	poruchy slzenia***, bolesť oka, fotofóbia, fotopsia, hyperémia oka, porucha jasného videnia, konjunktivitída	nearteritická predná ischemická neuropatia zrkového nervu (NAION)*, oklúzia ciev sietnice*, krvácanie sietnice, artériosklerotická retinopatia, porucha sietnice, glaukóm, porucha 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			vertigo, tinnitus	hluchota
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			tachykardia, palpitácie	náhla srdcová smrť*, infarkt myokardu, komorová arytmia*, fibrilácia predsiení, nestabilná angina pectoris
Poruchy ciev		sčervenanie, návaly horúčavy	hypertenzia, hypotenzia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		nazálna kongescia	epistaxa, sínusová kongescia	zvieranie hrdla, opuch nosa, sucho v nose
Poruchy gastrointestinálneho traktu		nevoľnosť, dyspepsia	gastroezofageálna refluxná choroba, vracanie, bolesť v hornej časti brucha, sucho v ústach	hypoestézia úst
Poruchy kože a podkožného tkaniva			vyrážka	Stevensov- Johnsonov syndróm (SJS)*, toxická epidermálna



				nekrolýza (TEN)*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			myalgia, bolesť v končatine	
Poruchy obličiek a močových ciest			hematúria	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				hemorágie v penise, priapizmus*, hematospermia, zvýšená erekcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			bolesť hrudníka, únava, pocit horúčavy	podráždenosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			zvýšená frekvencia srdca	

\* 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 v Prílohe V.

## 4.9 Predávkovanie

V štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi, ktorým sa podávala jednorazová dávka do 800 mg, boli nežiaduce reakcie podobné ako pri podávaní nižších dávok, avšak vyskytovali sa častejšie a boli závažnejšie. Podávanie 200 mg dávok nevedlo k zvýšenej účinnosti, ale výskyt nežiaducich reakcií (bolesť hlavy, návaly horúčavy, závraty, dyspepsia, nazálna kongescia, zmenené videnie) bol vyšší.

V prípade predávkovania sa majú podľa potreby zaviesť štandardné podporné opatrenia. Keďže sa sildenafil pevne viaže na plazmatické proteíny a nevylučuje sa do moču, nie je pravdepodobné, 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 forma liečby erektilnej dysfunkcie. Za prirodzených podmienok, t.j. pri sexuálnej stimulácii, obnovuje porušenú erektilnú funkciu zvýšením prítoku krvi do penisu.

Fyziologický mechanizmus zodpovedný za erekciu penisu zahŕňa uvoľňovanie oxidu dusnatého (NO) v kavernóznom telese penisu počas sexuálnej stimulácie. Oxid dusnatý potom aktivuje enzým guanylátcyklázu, čím sa zvyšuje hladina cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP) a dochádza tak k relaxácii hladkého svalstva v kavernóznom telese, čo umožní prítok krvi.

Sildenafil je silný a selektívny inhibitor cGMP špecifickej fosfodiesterázy typu 5 (PDE5) v kavernóznom telese, kde je PDE5 zodpovedná za odbúravanie cGMP. Účinok sildenafilu na erekciu je založený na periférnom pôsobení. Sildenafil nemá priamy relaxačný účinok na izolované ľudské kavernózne teleso, avšak účinne zvyšuje relaxačný účinok NO na toto tkanivo. Ak je metabolická cesta NO/cGMP aktivovaná, ako je to pri sexuálnej stimulácii, inhibícia PDE5 sildenafilom vedie k zvýšeniu hladín cGMP v kavernóznom telese. Preto, aby došlo k očakávanému priaznivému farmakologickému účinku sildenafilu, je potrebná sexuálna stimulácia.

### Farmakodynamické účinky

Štúdie *in vitro* ukázali, že sildenafil je selektívny pre PDE5, ktorá sa podieľa na procese erekcie. Jeho účinok na PDE5 je výraznejší ako na iné známe fosfodiesterázy. Selektivita sildenafilu pre PDE5 je 10-násobne vyššia ako pre PDE6, ktorá sa podieľa na fototransdukcii v sietnici. Pri maximálnych odporúčaných dávkach má 80-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 ako pre PDE1 a viac ako 700-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 ako pre PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 a 11. Najmä, sildenafil má viac ako 4000-násobne vyššiu selektivitu pre PDE5 ako pre PDE3, cAMP špecifickú izoformu fosfodiesterázy, ktorá sa podieľa na kontrole kontraktility srdcového svalu.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dve klinické štúdie boli špeciálne zamerané na stanovenie časového úseku po podaní sildenafilu, počas ktorého dochádza k erekcii ako odpovedi na sexuálnu stimuláciu. V štúdiu s falopletyzmografiou (RigiScan) u pacientov pri podávaní sildenafilu nalačno bol priemerný čas po dosiahnutí erekcie u tých, ktorí dosiahli erekciu so 60 % rigiditou (postačujúci na vykonanie pohlavného styku), 25 minút (v rozsahu 12-37 minút). V samostatnej štúdiu, v ktorej sa tiež použil RigiScan, bol sildenafil schopný vyvolať erekciu ako odpoveď na sexuálnu stimuláciu ešte 4-5 hodín po jeho podaní.

Sildenafil spôsobuje mierny a prechodný pokles krvného tlaku, čo vo väčšine prípadov nevyústilo do klinických účinkov. Priemerné maximálne zníženie systolického krvného tlaku v ľahu po perorálnom podaní 100 mg sildenafilu bolo 8,4 mmHg. Zodpovedajúca zmena v diastolickom krvnom tlaku v ľahu bola 5,5 mmHg. Toto zníženie krvného tlaku je v súlade s vazodilatačným účinkom sildenafilu, pravdepodobne v dôsledku zvýšenia hladín cGMP v hladkom svalstve ciev. Podávanie jednorazových perorálnych dávok sildenafilu až do 100 mg nevedlo u zdravých dobrovoľníkov k žiadnemu klinicky významnému účinku na EKG.

V štúdiu zameranej na hemodynamické účinky jednorazovej perorálnej dávky sildenafilu 100 mg u 14 pacientov so závažným ochorením koronárnych artérií (CAD) (> 70 % stenóza najmenej jednej koronárnej artérie) poklesli priemerné hodnoty kľudového systolického krvného tlaku o 7 % a diastolického krvného tlaku o 6 % v porovnaní s východiskovými hodnotami. Priemerný pulmonárny systolický krvný tlak poklesol o 9 %. Sildenafil nemal žiadny vplyv na srdcový výdaj a nezhoršoval krvný prietok cez zúžené koronárne artérie.

Dvojito zaslepená placebo kontrolovaná záťažová štúdia hodnotila 144 pacientov s erektilnou dysfunkciou a chronickou stabilnou angínou, ktorí pravidelne dostávali antianginóznou terapiu

(okrem nitrátov). Výsledky nepreukázali žiadne klinicky relevantné rozdiely medzi sildenafilom a placebom v čase do vzniku limitujúcej angíny.

U niektorých jedincov sa jednu hodinu po podaní 100 mg dávky sildenafilu pri použití Farnsworth-Munsellovho testu so 100 farebnými odtieňmi pozorovali mierne a prechodné rozdiely v rozlišovaní farieb (modrá/zelená). Dve hodiny po podaní sildenafilu sa nepozorovali žiadne účinky. Možný mechanizmus tejto zmeny v rozlišovaní farieb súvisí s inhibíciou PDE6, ktorá hrá úlohu vo fototransdukčnej kaskáde retiny. Sildenafil nemá žiadny vplyv na ostrosť zraku ani na kontrast senzitivity. V placebom kontrolovanej štúdii s malým počtom pacientov s včasným štádiom makulárnej degenerácie podmienenej vekom ( $n = 9$ ), sildenafil (jednorazová dávka, 100 mg) nepreukázal žiadne významné zmeny vo vykonaných testoch videnia (ostrosť videnia, Amslerova mriežka, rozlíšenie farieb pri umelom dopravnom osvetlení, Humphrey perimeter a fotostres).

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky sildenafilu 100 mg zdravým dobrovoľníkom sa nezaznamenal žiadny vplyv na motilitu alebo morfológiu spermií (pozri časť 4.6).

#### Ďalšie informácie o klinických štúdiách

V klinických štúdiách sa sildenafil podával viac ako 8000 pacientom vo veku 19-87 rokov. Zastúpené boli nasledovné skupiny pacientov: starší pacienti (19,9 %), pacienti s hypertenziou (30,9 %), diabetes mellitus (20,3 %), ischemickou chorobou srdca (5,8 %), hyperlipidémiou (19,8 %), poranením miechy (0,6 %), depresiou (5,2 %), transuretrálnou resekciou prostaty (3,7 %), pacienti po radikálnej prostatektómii (3,3 %). Nasledujúce skupiny pacientov neboli zastúpené dostatočne alebo boli vyradené z klinických skúšaní: pacienti po chirurgickom zákroku v oblasti panvy, pacienti po rádioterapii, pacienti so závažným poškodením funkcie obličiek alebo pečene a pacienti s určitými kardiovaskulárnymi poruchami (pozri časť 4.3).

Podiel pacientov, ktorí v štúdiách s fixnými dávkami udávali, že liečba viedla k zlepšeniu erekcie, bol 62 % (25 mg), 74 % (50 mg) a 82 % (100 mg) v porovnaní s 25 % pacientov, ktorí užívali placebo. V kontrolovaných klinických štúdiách bola miera prerušenia liečby sildenafilom nízka a podobná ako v prípade placebo. Zhrnutie údajov zo všetkých klinických štúdií ukazuje, že podiel pacientov, ktorí udávali zlepšenie po podaní sildenafilu bol nasledujúci: psychogénna erektilná dysfunkcia (84 %), zmiešaná erektilná dysfunkcia (77 %), organická erektilná dysfunkcia (68 %), starší pacienti (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 so sildenafilom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu erektilnej dysfunkcie. Ďalšie informácie o používaní v pediatrickej populácii pozri v časti 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Sildenafil sa rýchlo vstrebáva. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú do 30 - 120 minút (v priemere 60 minút) po perorálnom podaní lieku nalačno. Priemerná absolútna perorálna biologická dostupnosť je 41 % (v rozsahu 25-63 %). Hodnota AUC a  $C_{max}$  sa po perorálnom podaní odporúčaných dávok sildenafilu (25-100 mg) zvyšovala proporcionálne s dávkou.

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

### Distribúcia

Priemerný distribučný objem sildenafilu v rovnovážnom stave ( $V_d$ ) je 105 l, čo naznačuje distribúciu do tkanív. Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 100 mg je priemerná maximálna celková plazmatická koncentrácia sildenafilu približne 440 ng/ml (CV 40 %). Výsledkom väzby sildenafilu (a

jeho hlavného cirkulujúceho N-desmetylm metabolitu) na plazmatické bielkoviny, ktorá je 96 %, je priemerná maximálna koncentrácia voľného sildenafilu 18 ng/ml (38 nmol/l). Väzba na proteíny nie je závislá od celkových koncentrácií lieku.

U zdravých dobrovoľníkov bolo v ejakuláte 90 minút po podaní sildenafilu (jednorazová dávka 100 mg) menej ako 0,0002 % (v priemere 188 ng) podanej dávky.

#### Biotransformácia

Sildenafil sa metabolizuje najmä prostredníctvom pečňových mikrozomálnych izoenzýmov CYP3A4 (hlavná metabolická cesta) a CYP2C9 (vedľajšia metabolická cesta). Hlavný cirkulujúci metabolit vzniká N-demetyláciou sildenafilu. Tento metabolit vykazuje podobný profil selektivity voči fosfodiesteráze ako sildenafil a *in vitro* účinok na PDE5 je približne 50 % v porovnaní s materským liečivom. Plazmatické koncentrácie tohto metabolitu zodpovedajú približne 40 % koncentrácií sildenafilu. N-desmetylm metabolit sa ďalej metabolizuje a terminálny polčas je približne 4 hod.

#### Eliminácia

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

#### Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

##### *Starší ľudia*

Klírens sildenafilu u starších zdravých dobrovoľníkov (vo veku 65 rokov a viac) bol znížený, čoho dôsledkom sú asi o 90 % vyššie plazmatické koncentrácie sildenafilu a aktívneho N-desmetylm metabolitu v porovnaní s mladšími zdravými dobrovoľníkmi (18 - 45 rokov). Vzhľadom na rozdiely vo väzbe na plazmatické proteíny, ktoré sú podmienené vekom, bolo zodpovedajúce zvýšenie plazmatických koncentrácií voľného sildenafilu približne 40 %.

##### *Insuficiencia obličiek*

Farmakokinetika sildenafilu sa nezmenila po podaní jednorazovej perorálnej dávky 50 mg dobrovoľníkom s miernym až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu = 30-80 ml/min). Priemerná hodnota AUC N-desmetylm metabolitu sa zvýšila na 126 % a priemerná hodnota  $C_{max}$  na 73 % v porovnaní s dobrovoľníkmi zodpovedajúceho veku bez poruchy funkcie obličiek. Avšak z dôvodu vysokej interindividuálnej variability neboli tieto rozdiely štatisticky významné. U dobrovoľníkov s ťažkou 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 zodpovedajúceho veku bez poruchy funkcie obličiek. Okrem toho sa hodnoty AUC N-desmetylm metabolitu signifikantne zvýšili o 200 % a  $C_{max}$  o 79 %.

##### *Insuficiencia pečene*

U dobrovoľníkov s miernou až stredne ťažkou cirhózou pečene (stupeň A a B podľa Childa-Pugha) bol klírens sildenafilu znížený, čo malo za následok zvýšenie AUC (84 %) a  $C_{max}$  (47 %) v porovnaní s dobrovoľníkmi zodpovedajúceho veku bez poruchy funkcie pečene. Farmakokinetika sildenafilu u pacientov s ťažkou poruchou funkciou pečene sa neskúmala.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývoja neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý  
mikrokryštalická celulóza  
kopovidón  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearát horečnatý  
sodná soľ sacharínu  
hliníkový lak indigokarmínu (E 132)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Alclar/Al blister alebo PVC/PVDC/Al blister

Veľkosti balenia

1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 alebo 28 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana  
Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

83/0560/09-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 24.9.2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19.9.2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2022