

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Grasil 100 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje sildenafilium-citrát, čo zodpovedá 100 mg sildenafilu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Modré, trojuholníkové, bikonvexné, filmom obalené tablety s označením "100" na jednej strane s nominálnymi rozmermi 11,9 x 11,7 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

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

Aby bol Grasil účinný, je potrebná sexuálna stimulácia.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### *Použitie u dospelých*

Odporúčaná dávka je 50 mg užitá podľa potreby približne 1 hodinu pred sexuálnou aktivitou. Podľa 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 užije Grasil spolu s jedlom, nástup účinku sa môže oneskoriť v porovnaní s nástupom účinku po užití nalačno (pozri časť 5.2).

##### Osobitné skupiny pacientov

##### Starší pacienti

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

##### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu = 30 – 80 ml/min) sa odporúča rovnaké dávkovanie, ako je opísané v odseku 'Použitie u dospelých'.

Keďže klírens sildenafilu je u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) znížený, má sa zvážiť dávka 25 mg. Podľa účinnosti a tolerancie je možné dávku postupne zvýšiť na 50 mg až 100 mg.

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

#### Pediatrická populácia

Grasil nie je indikovaný u osôb mladších ako 18 rokov.

#### Použitie u pacientov, ktorí užívajú iné lieky

S výnimkou ritonaviru, keď sa súbežné podávanie so sildenafilom neodporúča (pozri časť 4.4), má sa u pacientov súbežne užívajúcich inhibitory CYP3A4 zväžiť začiatková dávka 25 mg (pozri časť 4.5).

Pacienti liečení alfablokátormi musia byť pred začatím liečby sildenafilom stabilizovaní, aby sa minimalizovala možnosť vzniku posturálnej hypotenzie. Navyše sa má zväžiť začiatková dávka 25 mg sildenafilu (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Grasil 25 mg a 50 mg filmom obalené tablety nie je k dispozícii. Tablety s obsahom 25 mg a 50 mg sildenafilu sú však k dispozícii od iných držiteľov registrácie.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na sildenafil 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 potencuje hypotenzívny účinok nitrátov, a preto je jeho podanie spolu 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 určené na liečbu erektilnej dysfunkcie vrátane sildenafilu nemajú používať muži, u ktorých sa sexuálna aktivita neodporúča (napr. pacienti so závažnými kardiovaskulárnymi poruchami, ako nestabilná *angina pectoris* alebo závažné zlyhávanie srdca).

Grasil je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú stratu videnia v jednom oku v dôsledku neareritickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION) bez ohľadu na to, či táto príhoda súvisela alebo nesúvisela s predchádzajúcou expozíciou inhibítora PDE5 (pozri časť 4.4).

Bezpečnosť sildenafilu sa neštudovala v nasledujúcich podskupinách pacientov, a preto je jeho použitie u týchto pacientov kontraindikované: závažná porucha funkcie pečene, hypotenzia (krvný tlak < 90/50 mmHg), nedávno prekonaný infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda, hereditárne degeneratívne ochorenia retiny, ako je *retinitis pigmentosa* (menšina z týchto pacientov má genetickú poruchu retinálnych fosfodiesteráz).

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

Na stanovenie diagnózy erektilnej dysfunkcie a určenie jej možných príčin má sa pred rozhodnutím o farmakologickej liečbe odobrať anamnéza a vykonať vyšetrenie.

#### Kardiovaskulárne rizikové faktory

Pred začatím liečby erektilnej dysfunkcie má lekár zohľadniť kardiovaskulárny stav pacienta, lebo sexuálna aktivita je spojená s istým stupňom kardiálneho rizika. Sildenafil má vazodilatačné vlastnosti, ktoré vedú k miernemu a prechodnému zníženiu tlaku krvi (pozri časť 5.1). Pred predpísaním sildenafilu má lekár dôkladne zvážiť, či pacient nemá také ochorenie, ktorého priebeh by mohli uvedené vazodilatačné účinky nepriaznivo ovplyvniť, najmä v kombinácii so sexuálnou aktivitou. Medzi pacientov so zvýšenou citlivosťou pri podaní vazodilatátorov patria najmä pacienti s obštrukciou výtoky z ľavej komory (napr. aortálna stenóza, hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia) alebo pacienti so zriedkavým syndrómom multisystémovej atrofie, ktorý sa manifestuje ako závažná porucha autonómnej kontroly krvného tlaku.

Sildenafil potencuje hypotenzívny účinok nitrátov (pozri časť 4.3).

Po uvedení lieku na trh boli v časovej súvislosti s užitím sildenafilu hlásené závažné kardiovaskulárne príhody vrátane infarktu myokardu, nestabilnej *anginy pectoris*, náhlej srdcovej smrti, komorovej arytmie, cerebrálnej hemorágie, tranzitórneho ischemického ataku, hypertenzie a hypotenzie. U väčšiny týchto pacientov, ale nie u všetkých, boli prítomné preexistujúce kardiovaskulárne rizikové faktory. Mnohé z týchto hlásených príhod vznikli počas alebo krátko po sexuálnom styku a niekoľko z nich sa vyskytlo krátko po užití sildenafilu, ale bez sexuálnej aktivity. Nie je možné určiť, či tieto príhody priamo súvisia s uvedenými alebo inými faktormi.

#### Priapizmus

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

Zoskúseností po uvedení sildenafilu na trh 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.

#### Kombinovanie sildenafilu s inými inhibítormi PDE5 alebo inými postupmi liečby erektilnej dysfunkcie

Bezpečnosť a účinnosť kombinácií sildenafilu s inými inhibítormi PDE5 alebo inými postupmi liečby hypertenzie (PAH) používajúcich sildenafil (REVATIO) alebo inými postupmi liečby erektilnej dysfunkcie nebola študovaná. Preto sa použitie takýchto 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 zrakového nervu (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť poučení, aby v prípade náhlej poruchy videnia prestali užívať Grasil a ihneď sa poradili s lekárom (pozri časť 4.3).

#### Súbežné podávanie sildenafilu a ritonaviru

Súbežné podávanie sildenafilu a ritonaviru sa neodporúča (pozri časť 4.5).

#### Súbežné podávanie s alfablokátormi

Opatrnosť sa odporúča, keď sa sildenafil podáva pacientom užívajúcim alfablokátory vzhľadom na to, že súbežné podávanie môže viesť u niektorých citlivých osôb k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5). Najpravdepodobnejší čas jej výskytu je do 4 hodín po podaní sildenafilu. Pacienti liečení alfablokátormi musia byť pred začatím liečby sildenafilom hemodynamicky stabilizovaní, aby sa minimalizovala možnosť vzniku posturálnej hypotenzie. Má sa zvážiť začiatková dávka 25 mg

sildenafilu (pozri časť 4.2). Lekári majú okrem toho poradiť pacientom čo robiť v prípade príznakov posturálnej hypotenzie.

#### Účinky na krvácanie

Štúdie *in vitro* s ľudskými krvnými doštičkami naznačujú, že sildenafil potencuje antiagregačný účinok nitroprusidu sodného. Nie sú žiadne údaje o bezpečnosti podania sildenafilu pacientom s poruchami krvácania alebo s aktívnym peptickým vredom. Preto sa má sildenafil u týchto pacientov podávať iba po dôslednom zvážení prínosu a rizika liečby.

**Liek obsahuje sodík.** Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### Ženy

Grasil nie je indikovaný ženám.

### 4.5 Liekové a iné interakcie

#### Účinky iných liekov na sildenafil

##### *Štúdie in vitro*

Sildenafil je v rozhodujúcej miere metabolizovaný izoenzýmami cytochrómu (CYP) 3A4 (hlavná metabolická cesta) a 2C9 (vedľajšia metabolická cesta). Inhibítory týchto izoenzýmov môžu preto znížiť klírens sildenafilu a indukory týchto izoenzýmov môžu zvýšiť klírens sildenafilu.

##### *Štúdie in vivo*

Analýzy farmakokinetických údajov rôznych skupín pacientov, ktorí boli sledovaní v klinických štúdiách, naznačujú, že dochádza k zníženiu klírensu sildenafilu, ak sa podáva súbežne s inhibítormi izoenzýmu CYP3A4 (ako sú ketokonazol, erytromycín, cimetidín).

Hoci sa u týchto pacientov nezaznamenalo žiadne zvýšenie výskytu nežiaducich účinkov, aj napriek tomu, ak sa sildenafil podáva súbežne s inhibítormi CYP3A4, má sa zvážiť úvodná dávka 25 mg.

Súbežné podávanie inhibítora HIV proteázy ritonaviru, ktorý je veľmi silný inhibítor cytochrómu P450, v rovnovážnom stave (500 mg dvakrát denne) a sildenafilu (jednorazová dávka 100 mg) viedlo k 300 % (4-násobnému) vzostupu  $c_{max}$  sildenafilu a k 1 000 % (11-násobnému) vzostupu AUC sildenafilu v plazme. Po uplynutí 24 hodín boli plazmatické koncentrácie sildenafilu ešte stále približne 200 ng/ml, v porovnaní s približne 5 ng/ml, ak bol sildenafil podaný samostatne. Tieto údaje sú v súlade s výraznými účinkami ritonaviru na široké spektrum substrátov P450. Sildenafil neovplyvňuje farmakokinetiku ritonaviru. Vzhľadom na tieto farmakokinetické výsledky, súbežné podávanie sildenafilu a ritonaviru sa neodporúča (pozri časť 4.4) a v žiadnom prípade nesmie maximálna dávka sildenafilu prekročiť 25 mg za 48 hodín.

Súbežné podávanie inhibítora HIV proteázy sachinaviru, inhibítora CYP3A4 v rovnovážnom stave (1 200 mg trikrát denne) a sildenafilu (100 mg jednorazová dávka) viedlo k 140 % vzostupu  $c_{max}$  sildenafilu a k 210 % vzostupu AUC sildenafilu. Sildenafil neovplyvňuje farmakokinetiku sachinaviru (pozri časť 4.2). Predpokladá sa, že silnejšie inhibítory CYP3A4, ako sú ketonazol a itakonazol, by mali výraznejšie účinky.

Ak sa sildenafil podával jednorazovo v dávke 100 mg spolu s erytromycínom, stredne silným inhibítorom CYP3A4 v rovnovážnom stave (500 mg dvakrát denne 5 dní), zaznamenal sa 182 % vzostup systémovej expozície sildenafilu (AUC). U zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia 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 sildenafilu (50 mg) a cimetidínu (800 mg), ktorý je inhibítorom cytochrómu P450 a nešpecifickým inhibítorom CYP3A4, zdravým dobrovoľníkom sa zaznamenal 56 % vzostup plazmatickej koncentrácie sildenafilu.

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

Biologická dostupnosť sildenafilu nebola ovplyvnená podaním jednorazových dávok antacid (hydroxidu horečnatého/hydroxidu hlinitého).

Aj keď sa špecifické interakčné štúdie nevykonali so všetkými liečivami, analýzy farmakokinetických údajov rôznych skupín pacientov nepreukázali žiadny vplyv inhibítorov CYP2C9 (ako sú tolbutamid, warfarín, fenytoín), inhibítorov CYP2D6 (ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, tricyklické antidepresíva), tiazidov a príbuzných diuretík, kľúčkových diuretík a draslík šetriacich diuretík, inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín, blokátorov vápnikových kanálov, betablokátorov alebo induktorov metabolizmu CYP450 (ako sú rifampicín, barbituráty) na farmakokinetiku sildenafilu pri ich súbežnom podaní. V štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi mužského pohlavia viedlo súbežné podávanie antagonistu endotelínu, bosentánu (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 má hybridné vlastnosti aktivátora draslíkových kanálov a nitrátov. Vzhľadom na nitrátovú zložku má potenciál viesť k závažným interakciám so sildenafilom.

#### Účinky sildenafilu na iné lieky

##### *Štúdie in vitro*

Sildenafil je slabým inhibítorom ( $IC_{50} > 150 \mu\text{mol/l}$ ) izoforiem 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 cytochrómu P450. Je však nepravdepodobné, že by Grasil ovplyvňoval klírens substrátov týchto izoenzýmov, keďže maximálna plazmatická koncentrácia sildenafilu pri podávaní odporúčaných dávok je približne  $1 \mu\text{mol/l}$ .

Nie sú žiadne údaje o interakcii sildenafilu s nešpecifickými inhibítormi fosfodiesterázy, ako sú teofylín alebo dipyridamol.

##### *Štúdie in vivo*

V súlade so známym účinkom sildenafilu na metabolickú cestu oxid dusnatý/cGMP (pozri časť 5.1) sa preukázalo, že sildenafil potencuje hypotenzívny účinok nitrátov, a preto je jeho súbežné podanie 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 inhibítormi PDE5, vrátane sildenafilu, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie sildenafilu pacientom užívajúcim alfablokátory môže viesť u niektorých citlivých osôb k symptomatickej hypotenzii. Najpravdepodobnejší čas jej výskytu je do 4 hodín po podaní sildenafilu (pozri časti 4.2 a 4.4). V troch špecifických liekových interakčných štúdiách sa pacientom s benignou hyperpláziou prostaty (BPH), stabilizovaným na liečbe doxazosínom, súbežne podával alfablokátor doxazosín (4 mg a 8 mg) a sildenafil (25 mg, 50 mg alebo 100 mg).

V týchto štúdiách sa v sledovanej populácii pozorovalo priemerné dodatočné zníženie krvného tlaku v ľahu o 7/7 mmHg, 9/5 mmHg a 8/4 mmHg a priemerné dodatočné zníženie krvného tlaku 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 výskute symptomatickej posturálnej hypotenzie u pacientov boli ojedinelé. Tieto hlásenia zahŕňali závraty a točenie hlavy, ale nie synkopy.

Nezaznamenali sa žiadne signifikantné interakcie sildenafilu (50 mg) s tolbutamidom (250 mg), ani s warfarínom (40 mg), liečivami, ktoré sú metabolizované CYP2C9.

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

Sildenafil (50 mg) nepotencoval hypotenzívny účinok alkoholu u zdravých dobrovoľníkov, ktorí mali priemernú maximálnu koncentráciu alkoholu v krvi 80 mg/dl.

Analýza výsledkov o podávaní s antihypertenzívami, ako sú diuretiká, betablokátory, inhibítory ACE, angiotenzínu II, iné antihypertenzíva (vazodilatátory a centrálné pôsobiace), blokátory adrenergických neurónov, blokátory vápnikových kanálov a alfablokátory, nepreukázala žiadny rozdiel v profile nežiaducich účinkov medzi pacientmi, ktorí užívali sildenafil, a pacientmi, ktorí užívali placebo. V špecifickej interakčnej štúdiu u pacientov s hypertenziou, ktorí súbežne užívali amploidipín so sildenafilom (100 mg), sa zaznamenalo ďalšie zníženie systolického krvného tlaku v ľahu o 8 mmHg. Zodpovedajúce ďalšie zníženie diastolického krvného tlaku v ľahu bolo o 7 mmHg. Toto ďalšie zníženie tlaku krvi malo podobný rozsah, ako keď sa sildenafil podával zdravým dobrovoľníkom samostatne (pozri časť 5.1).

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

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

Pridanie jednej dávky sildenafilu k sakubitril/valsartanu v rovnovážnom stave u pacientov s hypertenziou bolo spojené so signifikantne výraznejším poklesom 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**

Grasil nie je indikovaný ženám.

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

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

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

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

Grasil môže mierne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Keďže v klinických štúdiách so sildenafilom boli hlásené závrat a zmenené videnie, pacienti predtým, ako budú viesť vozidlá a obsluhovať stroje, majú vedieť, ako reagujú na podanie Grasilu.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil sildenafilu je založený na 9 570 pacientoch, ktorí sa zúčastnili 74 dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných klinických štúdií. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických štúdiách u pacientov liečených sildenafilom boli bolesť hlavy, návaly tepla, dyspepsia, nazálna kongescia, závraty, nevoľnosť, návaly horúčavy, poruchy zraku, cyanopsia a rozmazané videnie.

Nežiaduce reakcie v rámci sledovania po uvedení lieku na trh boli zhromaždené počas obdobia približne viac ako 10 rokov. Vzhľadom na to, že držiteľovi registrácie nie sú hlásené všetky nežiaduce reakcie, a tým nie sú zahrnuté do bezpečnostnej databázy, frekvencie týchto reakcií sa nedajú spoľahlivo určiť.

#### Zoznam nežiaducich reakcií zostavený do tabuľky

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  $< 1/1\ 000$ )). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1: Klinicky dôležité nežiaduce reakcie hlásené v kontrolovaných klinických štúdiách s incidenciou väčšou ako pri placebe a klinicky dôležité nežiaduce reakcie hlásené v rámci sledovania po uvedení lieku 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			precitlivenosť	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat	spavosť, hypestézia	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, zrakový vnem jasu, konjunktivitída	nearteritická predná ischemická neuropatia zrakového nervu (NAION)*, oklúzia ciev sietnice*, krvácanie sietnice, artériosklerotická retinopatia, porucha sietnice, glaukóm, porucha v zornom poli, diplopia, znížená ostrosť zraku, myopia, astenopia, zákalky sklovca, porucha dúhovky, mydriáza, haló efekt, edém oka, opuch oka, porucha oka, hyperémia spojoviek,

				podráždenie oka, pocit diskomfortu v oku, edém očného viečka, zmena zafarbenia bielka
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo, tinitus	hluchota
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			tachykardia, palpitácie	náhla srdcová smrť*, infarkt myokardu, komorová arytmia*, fibrilácia predsiení, nestabilná <i>angina pectoris</i>
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	gastroezofágová refluxová choroba, vracanie, bolesť v hornej časti brucha, sucho v ústach	hypestézia v ústach
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				hemorágia 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 boli po podaní jednorazovej dávky do 800 mg nežiaduce účinky podobné ako pri podaní nižších dávok, ale vyskytovali sa častejšie a boli závažnejšie. Dávky 200 mg nevedli k väčšej účinnosti, ale vedli k vyššiemu výskytu nežiaducich účinkov (bolesť hlavy, návaly tepla, závrat, dyspepsia, nazálna kongescia, zmena videnia).

V prípade predávkovania sa majú podľa potreby zaviesť štandardné podporné opatrenia. Keďže sildenafil je pevne viazaný na plazmatické bielkoviny a neeliminuje sa močom, nie je pravdepodobné, že by renálna dialýza urýchlila klírens sildenafilu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Urologiká, liečivá pri poruchách erekcie, ATC kód: G04BE03

#### Mechanizmus účinku

Sildenafil predstavuje perorálnu formu liečby erektilnej dysfunkcie. Za prirodzených podmienok, t.j. po sexuálnej stimulácii, obnovuje erektilnú funkciu zvýšením prítoku krvi do penisu.

Fyziologický mechanizmus, ktorý je zodpovedný za erekciu penisu, zahŕňa uvoľňovanie oxidu dusnatého (NO) v *corpus cavernosum* počas sexuálnej stimulácie. Oxid dusnatý potom aktivuje enzým guanylátcyklázu, čo nakoniec vedie k zvýšeniu koncentrácie cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP) a relaxácii hladkých svalov v *corpus cavernosum*, čo umožní prítok krvi.

Sildenafil je silný a selektívny inhibítor fosfodiesterázy typu 5 (PDE5) špecifickej pre cGMP v *corpus cavernosum*, v ktorom je PDE5 zodpovedná za degradáciu cGMP. Účinok sildenafilu na erekciu je založený na periférnom pôsobení. Sildenafil nemá priamy relaxačný účinok na izolované ľudské *corpus cavernosum*, ale účinne zvyšuje relaxačný účinok oxidu dusnatého (NO) na toto tkanivo. Ak je aktivovaná metabolická cesta NO/cGMP, ako je to v prípade sexuálnej stimulácie, inhibícia PDE5 účinkom sildenafilu vedie k zvýšeniu koncentrácie cGMP v *corpus cavernosum*. Preto dochádza k očakávanému priaznivému farmakologickému účinku sildenafilu iba v prípade sexuálnej stimulácie.

#### Farmakodynamické účinky

Štúdie *in vitro* preukázali, že sildenafil je selektívny pre PDE5, ktorá sa podieľa na procese erekcie. Jeho účinok je výraznejší na PDE5 ako na ostatné známe fosfodiesterázy. Sildenafil je 10-krát selektívnejší pre PDE5 ako pre PDE6, ktorá sa podieľa na fototransdukcii v retine. Pri maximálnych odporučených dávkach má 80-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 než pre PDE1 a viac ako 700-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 než pre PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 a 11.

Sildenafil má 4 000-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 ako pre izoformu PDE3 špecifickú pre cAMP, ktorá sa podieľa na kontrole kontraktility srdcového svalu.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dve klinické štúdie sa špeciálne zaoberali tým, aby sa určil časový úsek po podaní dávky sildenafilu, počas ktorého dochádza k erekcii ako odpovedi na sexuálnu stimuláciu. V štúdiu s využitím falopletyzmografie (RigiScan) u pacientov pri podávaní sildenafilu nalačno bol priemerný čas dosiahnutia erekcie u tých, ktorí dosiahli erekciu so 60 % rigiditou (dostačujúci stupeň rigidity na vykonanie pohlavného styku) 25 minút (rozsah 12 – 37 minút). V druhej štúdiu, v ktorej sa tiež používal RigiScan, 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, vo väčšine prípadov bez klinického významu. Priemerné maximálne zníženie systolického krvného tlaku v ľahu po podaní 100 mg sildenafilu perorálne bolo 8,4 mmHg. Korešpondujúca zmena diastolického krvného tlaku v ľahu bola 5,5 mmHg. Toto zníženie hodnôt tlaku krvi je v súlade s vazodilatačným účinkom sildenafilu, pravdepodobne v dôsledku zvýšenia cGMP v hladkých svaloch ciev. Podávanie jednorazových dávok až do 100 mg u zdravých dobrovoľníkov nevedlo k žiadnemu klinicky relevantnému účinku na EKG.

V štúdiu zameranej na hemodynamické účinky jednorazovej perorálnej dávky 100 mg sildenafilu u 14 pacientov so závažnou ischemickou chorobou srdca (CAD) (> 70 % stenóza aspoň jednej koronárnej artérie) poklesol stredný pokojový systolický a diastolický krvný tlak o 7 % resp. o 6 % v porovnaní s východiskovými hodnotami. Stredný pľúcny systolický tlak krvi poklesol o 9 %. Sildenafil nemal vplyv na srdcový výdaj a nevedol ku zhoršeniu krvného prietoku cez stenózne koronárne artérie.

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

U niektorých pacientov sa jednu hodinu po podaní dávky 100 mg sildenafilu pri použití Farnsworthovho-Munsellovho testu so 100 farebnými odtieňmi pozorovali mierne a prechodné rozdiely v rozlišovaní farieb (modrá/zelená). Dve hodiny po podaní sa nezaznamenali už žiadne účinky. Možný mechanizmus tejto zmeny v rozlišovaní farieb súvisí s inhibíciou PDE6, ktorý hrá úlohu vo fototransdukčnej kaskáde retiny. Sildenafil neovplyvňuje ani ostrosť, ani kontrast videnia. V placebom kontrolovanej štúdiu s malým počtom pacientov s dokumentovaným včasným štádiom vekom podmienenej makulárnej degenerácie (n = 9) neboli vo vykonaných testoch videnia (ostrosť videnia, Amslerova mriežka, rozlíšenie farieb pri simulovanom dopravnom osvetlení, Humphreyho perimeter a fotostres) dokázané žiadne významné zmeny vplyvom sildenafilu (jednorazová dávka 100 mg).

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

#### *Ďalšie informácie o klinických skúšaniach*

V klinických skúšaniach sa sildenafil podával viac ako 8 000 pacientom vo veku 19 – 87 rokov. Zastúpené boli nasledovné skupiny pacientov: starší pacienti (19,9 %), pacienti s hypertenziou (30,9 %), diabetom 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 %). Nasledovné skupiny neboli dostatočne zastúpené alebo boli vyradené z klinických skúšok: pacienti po chirurgickom výkone v oblasti panvy, pacienti po rádioterapii, pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene a pacienti s niektorými 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 % u pacientov, ktorí užívali placebo. V kontrolovaných klinických skúšaniach bolo prerušenie liečby sildenafilom zriedkavé a v podobnej miere ako u pacientov, ktorí užívali placebo.

Zhrnutie údajov zo všetkých skúšok ukazuje, že podiel pacientov, ktorí udávali zlepšenie po podaní sildenafilu bol 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 sildenafilom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie na liečbu erektilnej dysfunkcie (pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

Sildenafil sa rýchlo vstrebáva. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú 30 – 120 minút (v priemere 60 minút) po perorálnom užití lieku nalačno. Priemerná absolútna perorálna biologická dostupnosť je 41 % (rozsah 25 – 63 %). AUC a  $c_{\max}$  sa po perorálnom podaní odporučených dávok sildenafilu (25 – 100 mg) zvyšujú proporcionálne s dávkou.

Ak sa sildenafil užije súčasne s jedlom, tak sa rýchlosť absorpcie zníži, pričom priemerné oneskorenie  $t_{\max}$  je 60 minút a priemerné zníženie  $c_{\max}$  o 29 %.

#### Distribúcia

Priemerný roznovážny distribučný objem ( $V_d$ ) sildenafilu je 105 l, čo naznačuje distribúciu do tkanív. Po jednorazovom perorálnom podaní dávky 100 mg dosahuje priemerná maximálna celková plazmatická koncentrácia sildenafilu približne 440 ng/ml (CV 40 %). Keďže sildenafil (a jeho hlavný cirkulujúci N-demetylovaný metabolit) sa viaže v 96 % na plazmatické bielkoviny, dosahuje priemerná maximálna plazmatická koncentrácia voľného sildenafilu 18 ng/ml (38 nmol). Väzba na bielkoviny nie je závislá od celkových koncentrácií liečiva.

U zdravých dobrovoľníkov, ktorí užili sildenafil (jednorazovú dávku 100 mg), bolo po 90 minútach v ejakuláte menej ako 0,0002 % užitej dávky (priemerne 188 ng).

#### Biotransformácia

Sildenafil je metabolizovaný predovšetkým hepatálnymi mikrozomálnymi izoenzýmami CYP3A4 (hlavná metabolická cesta) a CYP2C9 (vedľajšia metabolická cesta). Hlavný cirkulujúci metabolit sildenafilu je výsledkom N-demetylácie sildenafilu. Tento metabolit má profil selektivity pre fosfodiesterázy podobný sildenafilu a účinnosť *in vitro* na PDE5 približne 50 % v porovnaní s materským liečivom. Plazmatické koncentrácie tohto metabolitu zodpovedajú približne 40 % koncentrácie sildenafilu. N-demetylovaný metabolit je ďalej metabolizovaný a terminálny polčas je približne 4 h.

#### Eliminácia

Celkový telový klírens sildenafilu je 41 l/h a terminálny fázový polčas 3 – 5 h. Po perorálnom aj po 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).

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

##### *Starší ľudia*

U zdravých starších dobrovoľníkov (65-ročných a starších) bol znížený klírens sildenafilu, čo viedlo k zvýšeniu plazmatických koncentrácií sildenafilu a aktívneho N-demetylovaného metabolitu o približne 90 % v porovnaní s hodnotami u mladších zdravých dobrovoľníkov (18 – 45-ročných). Vzhľadom na rozdiely vo väzbe na plazmatické bielkoviny, ktoré sú podmienené vekom, bolo zodpovedajúce zvýšenie plazmatických koncentrácií voľného sildenafilu približne 40 %.

### *Renálna insuficiencia*

U dobrovoľníkov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu = 30 - 80 ml/min) nebola zmenená farmakokinetika sildenafilu po podaní jednorazovej perorálnej dávky 50 mg. Priemerná AUC a  $C_{max}$  N-demetylovaného metabolitu sa zvýšila na 126 %, resp. na 73 % v porovnaní s dobrovoľníkmi zodpovedajúceho 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 a v porovnaní s dobrovoľníkmi rovnakého veku, ale bez poruchy funkcie obličiek, sa AUC zvýšila o 100 % a  $c_{max}$  o 88 %. Okrem toho hodnoty AUC a  $c_{max}$  N-demetylovaného metabolitu sa významne zvýšili o 200 % a o 79 %.

### *Hepatálna insuficiencia*

U dobrovoľníkov s miernou a stredne ťažkou cirhózou pečene (trieda A a B podľa Childa-Pugha) bol klírens sildenafilu znížený a v porovnaní s dobrovoľníkmi rovnakého veku, ale bez poruchy funkcie pečene, sa AUC zvýšila o 84 % a  $c_{max}$  o 47 %. Farmakokinetika sildenafilu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nebola študovaná.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza  
hydrogenfosforečnan vápenatý (bezvodý) (E341)  
sodná soľ kroskarmelózy  
hypromelóza (5cP) (E464)  
koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551)  
stearát horečnatý (E470b)

#### Filmová vrstva:

hypromelóza (E464)  
polydextróza (E1200)  
oxid titaničitý (E171)  
indigokarmín (E132)  
mastenec (E553b)  
maltodextrín  
triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom  
žltý oxid železitý (E127)  
triacetín

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

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

Priehľadný PVC/PVDC/Al blister obsahujúci 2, 4, 8, 12 alebo 24 filmom obalených tabliet.  
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.  
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

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

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.  
V Borovičkách 278  
252 26 Kosoř  
Česká republika

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

83/0237/20-S

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

Dátum prvej registrácie: 22. novembra 2020

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2022