

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sildenafil FMK 100 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivo:

Každá tableta obsahuje 140,48 mg sildenafilium-citrátu, čo zodpovedá 100 mg sildenafilu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Sildenafil FMK 100 mg sú modré oválne bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou po oboch stranách. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sildenafil FMK 100 mg je indikovaný dospelým mužom s erektilnou dysfunkciou, čo je neschopnosť dosiahnuť alebo udržať dostatočnú erekciu penisu na vykonanie uspokojivého pohlavného styku. Aby bol Sildenafil FMK 100 mg 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 Sildenafil FMK 100 mg spolu s jedlom, tak nástup účinku sa môže oneskoriť v porovnaní s nástupom účinku po užití lieku nalačno (pozri časť 5.2).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti:

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou 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 s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) znížený, má sa zväžiť 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

Sildenafil FMK 100 mg nie je indikovaný osobám mladším ako 18 rokov.

Použitie u pacientov, ktorí užívajú iné lieky

S výnimkou ritonaviru, kedy sa súčasne podávanie so sildenafilom neodporúča (pozri časť 4.4), má sa u pacientov súčasne užívajúcich inhibitory CYP3A4 zväžiť úvodná 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 úvodná dávka sildenafilu 25 mg (pozri časti 4.4 a 4.5).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

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 potenciuje hypotenzný účinok nitrátov, a preto jeho podanie spolu s donormi oxidu dusnatého (ako je amylnitrit) alebo nitrátmi v akejkoľvek forme je kontraindikované.

Látky určené na liečbu erektilnej dysfunkcie vrátane sildenafilu nemajú používať muži, u ktorých sa sexuálna aktivita neodporúča (napr. pacienti s ťažkými kardiovaskulárnymi poruchami, ako nestabilná angína pectoris alebo ťažké srdcové zlyhávanie).

Sildenafil FMK 100 mg je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú stratu videnia v jednom oku v dôsledku nearteritickej prednej ischemickej neuropatie zrkového 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 jeho použitie je u týchto pacientov kontraindikované: ťažká porucha funkcie pečene, hypotenzia (krvný tlak < 90/50 mmHg), nedávno prekonaný infarkt myokardu alebo náhla cievna mozgová príhoda, hereditárne degeneratívne ochorenia retiny, ako sú *retinitis pigmentosa* (menšina z týchto pacientov má genetickú poruchu retinálnej fosfodiesterázy).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Kardiovaskulárne rizikové faktory

Pred začatím akejkoľvek liečby erektilnej dysfunkcie má lekár zohľadniť kardiovaskulárny status 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 môže uvedené vazodilatačné účinky nepriaznivo ovplyvniť, najmä v kombinácii so sexuálnou aktivitou. Medzi pacientov so zvýšenou citlivosťou pri podaní vazodilatátorov patria najmä pacienti s obštrukciou výtoku z ľavej komory (napr. aortálna stenóza, hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia) alebo pacienti so zriedkavým syndrómom multisystémovej atrofie, ktorý sa manifestuje ako ťažké poškodenie autonómnej kontroly krvného tlaku.

Sildenafil FMK 100 mg potenciejuje hypotenzný 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 angíny pectoris, náhlejšej srdcovej smrti, komorovej arytmie, cerebrovaskulárnej 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

Látky 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).

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 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 kombinovania sildenafilu s inými PDE5 inhibítormi alebo inými liečebnými postupmi na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) obsahujúcimi sildenafil (REVATIO) alebo inými liečebnými postupmi na liečbu 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, neareritickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť poučení, aby v akomkoľvek prípade náhlejšej poruchy videnia prestali užívať Sildenafil FMK 100 mg a ihneď sa poradili s lekárom (pozri časť 4.3).

Súčasné podávanie sildenafilu a ritonaviru

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

Súčasné podávanie s alfablokátormi

Opatrnosť sa odporúča, keď sa sildenafil podáva pacientom užívajúcim alfablokátory vzhľadom na to, že súčasné podávanie môže viesť u niektorých citlivých jedincov k symptomatickej hypotenzii (pozri časť

4.5). Najpravdepodobnejší čas jej výskytu je do 4 hodín po podaní sildenafilu. Pacienti liečení alfablokátorami musia byť pred začatím liečby sildenafilom hemodynamicky stabilizovaní, aby sa minimalizovala možnosť vzniku posturálnej hypotenzie. Má sa zväžiť úvodná dávka sildenafilu 25 mg (pozri časť 4.2). Lekári majú okrem toho poradiť pacientom, čo robiť v prípade príznakov posturálnej hypotenzie.

Účinky na krvácanie

Štúdie *in vitro* s humánnymi 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.

Ženy

Sildenafil FMK 100 mg nie je indikovaný na použitie u žien.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na sildenafil

Štúdie in vitro:

Sildenafil je v rozhodujúcej miere metabolizovaný (CYP) izoenzýmami 3A4 (hlavná metabolická cesta) a 2C9 (vedľajšia metabolická cesta) cytochrómu P450. Inhibítory týchto izoenzýmov môžu preto znížiť klírens sildenafilu a indukory týchto izoenzýmov zvýšiť klírens sildenafilu.

Štúdie in vivo:

Analýzy farmakokinetických údajov rôznych skupín pacientov, ktorí boli sledovaní v klinických štúdiách naznačujú, že dochádza k zníženiu klírnsu sildenafilu, ak sa podáva súčasne 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 súčasne s inhibítormi CYP3A4, má sa zväžiť úvodná dávka 25 mg.

Súčasné podávanie inhibítora HIV proteázy ritonaviru, ktorý je veľmi silný inhibítor cytochrómu P450, v rovnovážnom stave (500 mg dvakrát denne) a sildenafilu (100 mg jednorazová dávka) 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, súčasné podávanie sildenafilu a ritonaviru sa neodporúča (pozri časť 4.4) a v žiadnom prípade maximálna dávka sildenafilu nesmie za žiadnych okolností prekročiť 25 mg za 48 hodín.

Súčasné 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 itrakonazol, 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 sildenafilom (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 poľčas sildenafilu alebo jeho hlavný cirkulujúci metabolit. Pri súčasnom 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 CYP3A4 metabolizmu v črevnej stene a môže vyvolať mierny vzostup plazmatických hladín sildenafilu.

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

Aj keď sa špecifické interakčné štúdie nerobili so všetkými liekmi, analýzy farmakokinetických údajov rôznych skupín pacientov nepreukázali žiadny vplyv inhibítorov CYP2C9 (ako sú tolbutamid, warfarín, fenytoín), inhibítorov CYP2D6 (ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu, tricyklické antidepresíva), tiazidov a príbuzných diuretík, slučkových diuretík a draslík šetriacich diuretík, inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu, blokátorov vápnikových kanálov, betablokátorov alebo induktorov metabolizmu CYP450 (ako sú rifampicín, barbituráty) na farmakokinetiku sildenafilu pri ich súčasnom 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 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. Vzhľadom na nitrátovú zložku má potenciál pre závažné interakcie 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 sildenafil ovplyvňoval klírens substrátov týchto izoenzýmov, keďže vrcholová koncentrácia sildenafilu pri podávaní v odporúčaných dávkach 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 potencieje hypotenzný účinok nitrátov, a preto je jeho súčasné podanie s donormi oxidu dusnatého alebo nitrátmi v akejkoľvek forme kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie sildenafilu pacientom užívajúcim alfablokátory môže viesť u niektorých citlivých jedincov 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 benígnou hyperpláziou prostaty (BPH), stabilizovaným na liečbe doxazosínom, súčasne podával alfablokátor doxazosín (4 mg a 8 mg) a sildenafil (25 mg, 50 mg alebo 100 mg). V týchto štúdiách sa u sledovanej populácie pozorovalo priemerné dodatočné zníženie tlaku krvi v ľahu o 7/7 mmHg, 9/5 mmHg a 8/4 mmHg a priemerné dodatočné zníženie tlaku krvi v stoj o 6/6 mmHg, 11/4 mmHg a 4/5 mmHg. Keď sa sildenafil a doxazosín podávali súčasne pacientom stabilizovaným na liečbe doxazosínom, hlásenia o výskyte symptomatickej posturálnej hypotenzie u pacientov boli ojedinelé. Tieto hlásenia zahŕňali závraty a stratu rovnováhy, ale nie synkopu.

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

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

Sildenafil (50 mg) nepotencioval 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, ACE inhibítory, antagonisti angiotenzínu II, iné antihypertenzíva (vazodilatátory a centrálné pôsobiace), blokátory adrenergických neurónov, blokátory vápnikových kanálov a alfablokátory, nepreukázala žiadny rozdiel v profile nežiaducich účinkov medzi pacientami, ktorí užívali sildenafil, a pacientami, ktorí užívali placebo. V špecifickej interakčnej štúdiu u pacientov s hypertenziou, ktorí súčasne užívali amlodipín so sildenafilom (100 mg), 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 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, sakvinaviru 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 bosentanu a 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 významnejším 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 FMK 100 mg nie je indikovaný na použitie u žien.

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

V reprodukčných štúdiách u potkanov a zajacov sa po perorálnom podávaní sildenafilu nepozoroval žiaden relevantný nežiaduci účinok.

Nebol prítomný žiaden efekt na motilitu 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

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Keďže závrat a zmenené videnie boli hlásené v klinických štúdiách so sildenafilom, pacienti predtým, ako budú viesť vozidlá a obsluhovať stroje, majú poznať, ako reagujú na podanie Sildenafilu FMK 100 mg.

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, dyspepsia, nazálna kongescia, závraty, nevoľnosť, návaly horúčavy, poruchy zraku, cyanopsia a rozmazané videnia.

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 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, 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.

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 | Nežiaduce reakcie |
|--|--|
| <i>Infekcie a nákazy</i> | |
| Menej časté | rinitída |
| <i>Poruchy imunitného systému</i> | |
| Menej časté | precitlivenosť |
| <i>Poruchy nervového systému</i> | |
| Veľmi časté | bolesť hlavy |
| Časté | závrat |
| Menej časté | spavosť, hypoestézia |
| Zriedkavé | cerebrovaskulárna príhoda, tranzitórny ischemický atak, záchvat*, opätovný výskyt záchvatov*, synkopa |
| <i>Poruchy oka</i> | |
| Časté | poruchy farebného videnia**, porucha zraku, rozmazané videnie |
| Menej časté | poruchy slzenia***, bolesť oka, fotofóbia, fotopsia, hyperémia oka, porucha jasného videnia, konjunktivitída |

| Trieda orgánových systémov | Nežiaduce reakcie |
|--|--|
| Zriedkavé | neareritická 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, 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 |
| <i>Poruchy ucha a labyrintu</i> | |
| Menej časté | vertigo, tinnitus |
| Zriedkavé | hluchota |
| <i>Poruchy ciev</i> | |
| Časté | sčervenanie, návaly horúčavy |
| Zriedkavé | hypertenzia, hypotenzia |
| <i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i> | |
| Menej časté | palpitácie, tachykardia |
| Zriedkavé | náhla srdcová smrť*, infarkt myokardu, komorová arytmia*, fibrilácia predsiení, nestabilná angína pectoris |
| <i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i> | |
| Časté | nazálna kongescia |
| Menej časté | epistaxa, sínusová kongescia |
| Zriedkavé | zvieranie hrdla, opuch nosa, sucho v nose |
| <i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i> | |
| Časté | nevoľnosť, dyspepsia |
| Menej časté | gastro-ezofageálna refluxná choroba, vracanie, bolesť v hornej časti brucha, sucho v ústach |
| Zriedkavé | hypoestézia úst |
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i> | |
| Menej časté | vyrážka |
| Zriedkavé | Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS)*, toxická epidermálna nekrolýza (TEN)* |
| <i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i> | |
| Menej časté | myalgia, bolesť v končatine |
| <i>Poruchy obličiek a močových ciest</i> | |
| Menej časté | hematúria |

| Trieda orgánových systémov | Nežiaduce reakcie |
|--|---|
| <i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i> | |
| Zriedkavé | hematospermia, hemorágie v penise, priapizmus*, zvýšená erekcia |
| <i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i> | |
| Menej časté | bolesť na hrudníku, únava, pocit horúčavy |
| Zriedkavé | podráždenosť |
| <i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i> | |
| Menej časté | 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 viedli k vyššiemu výskytu nežiaducich účinkov (bolesť hlavy, návaly, závrat, dyspepsia, nazálna kongescia, zmena videnia).

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologiká, lieky určené na liečbu erektilnej dysfunkcie,
ATC kód: G04BE03

Mechanizmus účinku

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

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

Sildenafil je silný a selektívny inhibítor cGMP špecifickej fosfodiesterázy typu 5 (PDE5) v kavernóznom telese, kde je PDE5 zodpovedná za degradáciu cGMP. Účinok sildenafilu na erekciu je založený na periférnom pôsobení. Sildenafil nemá priamy relaxačný účinok na izolované humánne kavernózne teleso, 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, tak inhibícia PDE5 účinkom sildenafilu vedie k zvýšeniu koncentrácie cGMP v kavernóznom telese. 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 odporúčených 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. Obzvlášť, sildenafil má 4 000-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 ako pre PDE3, cyklický adenosínmonofosfát (cAMP) špecifickú izoformu fosfodiesterázy, 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 falopletyzmografiou (RigiScan) u pacientov pri podávaní sildenafilu nalačno bol priemerný čas po dosiahnutí 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 tlaku krvi, vo väčšine prípadov bez klinického významu. Priemerné maximálne zníženie systolického tlaku krvi v ľahu po podaní 100 mg sildenafilu perorálne bolo 8,4 mmHg. Korešpondujúca zmena diastolického tlaku krvi 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 s ťažkou koronárnou artériovou chorobou (CAD) (> 70 % stenóza aspoň jednej koronárnej artérie) poklesol stredný kľudový 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, placebo kontrolovaná záťažová štúdia hodnotila 144 pacientov s erektilnou dysfunkciou a chronickou stabilnou angínou pectoris, ktorí pravidelne dostávali anti-anginóznou liečbu (s výnimkou nitrátov). Výsledky nepreukázali žiadne klinicky relevantné rozdiely medzi sildenafilom a placebo v čase do vzniku limitujúcej anginy.

U niektorých pacientov sa jednu hodinu po podaní dávky 100 mg sildenafilu pri použití Farnsworth-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 placebo 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, Humpreyho periméter 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 štúdiách

V klinických štúdiách 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 %), diabetes mellitus (20,3 %), ischemickou chorobou srdca (5,8 %), hyperlipidémiou (19,8 %), poraním 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 s ťažkým poškodením 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 skúškach bolo prerušenie liečby sildenafilom zriedkavé a v podobnej miere ako u pacientov, ktorí užívali placebo.

Zhrnutie údajov zo všetkých 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 %), 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 so sildenafilom vo všetkých podskupinách pediatrickej 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 stabilizovaný 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-desmetyl 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 lieku.

U zdravých dobrovoľníkov, ktorí užili sildenafil (100 mg jednorazovú dávku), 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 na fosfodiesterázu podobný sildenafilu a účinnosť *in vitro* na PDE5 približne 50 % v porovnaní s materským liečivom. Plazmatické koncentrácie tohto metabolitu zodpovedajú približne 40 % koncentrácie sildenafilu. Metabolit N-desmetyl 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. Tak po perorálnom, ako aj po intravenóznom podaní sa sildenafil vylučuje vo forme metabolitov predovšetkým do stolice (približne 80 % podanej perorálnej dávky) a v menšej miere do moču (približne 13 % podanej perorálnej dávky).

Farmakokinetika v špeciálnych skupinách pacientov

Starší ľudia:

U zdravých starších dobrovoľníkov (65-ročných a starších) bol znížený klírens sildenafilu, čo viedlo k zvýšeniu plazmatických koncentrácií sildenafilu a aktívneho N-desmetyl 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 ľahkou až stredne ťažkou 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-desmetyl metabolitu sa zvýšila o 126 %, resp. o 73 % v porovnaní s dobrovoľníkmi zodpovedajúceho veku bez poškodenia funkcie obličiek. Vzhľadom na vysokú interindividuálnu variabilitu však tieto rozdiely neboli štatisticky významné. U dobrovoľníkov s ťažkou 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-desmetyl metabolitu sa významne zvýšili o 79 % a o 200 %.

Hepatálna insuficiencia:

U dobrovoľníkov s ľahkou až stredne ťažkou cirhózou pečene (A a B podľa Child-Pugha) bol klírens sildenafilu znížený a v porovnaní s dobrovoľníkmi rovnakého veku, ale bez poškodenia funkcie pečene, sa AUC zvýšila o 84 % a C_{max} o 47 %. Farmakokinetika sildenafilu u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene nebola študovaná.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané 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

celulóza, mikrokryštalická
hydrogenfosforečnan vápenatý, bezvodý
povidón
kroskarmelóza, sodná soľ
stearát horečnatý
makrogol 6000
hypromelóza
oxid titaničitý (E 171)
hlinitý lak brilantnej modrej FCF (E 133)
makrogol-stearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte vo vnútornom a vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (hliníková a PVC/PE/PVdC fólia), papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 4, 8, 10, 12 alebo 20 filmom obalených tabliet

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Farmak International Sp. z o.o.
Aleja Jana Pawła II 22
00-133 Varšava
Poľsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

83/0094/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2023/03257-TR
Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/03253-Z1B

Dátum prvej registrácie: 18.02.2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 05.10.2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2023