

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sildenafil Viatris 50 mg
Sildenafil Viatris 100 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 50 mg sildenafilu vo forme citrátu sildenafilu.
Každá tableta obsahuje 100 mg sildenafilu vo forme citrátu sildenafilu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Sildenafil Viatris 50 mg: modré filmom obalené, okrúhle bikonvexné tablety s vyrazeným "M" na jednej strane a "SL nad 50" na druhej strane
Sildenafil Viatris 100 mg: modré filmom obalené, okrúhle bikonvexné tablety s vyrazeným "M" na jednej strane a "SL nad 100" na druhej strane

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sildenafil Viatris je indikovaný dospelým mužom na liečbu erektilnej dysfunkcie, čo je neschopnosť dosiahnuť alebo udržať dostatočnú erekciu penisu na vykonanie uspokojivého pohlavného styku.

Aby bol Sildenafil Viatris 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.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

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

Porucha 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 odstavci „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. Na základe účinnosti a tolerancie je možné dávku podľa potreby postupne zvýšiť na 50 mg až 100 mg.

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

Sildenafil Viatris nie je indikovaný osobám mladším ako 18 rokov.

Použitie u pacientov, ktorí užívajú iné lieky

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

Pacienti liečení alfa-blokátormi 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

Perorálne použitie.

Ak sa Sildenafil Viatris užíva s jedlom, nástup účinku môže byť oneskorený v porovnaní s užitím nalačno (pozri časť 5.2).

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

Súbežné podávanie inhibítorov PDE5, vrátane sildenafilu, so stimulátormi guanylátcyklázy, ako je riociguát, je kontraindikované, nakoľko môže potenciálne viesť ku vzniku symptomatickej hypotenzie (pozri časť 4.5).

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

Sildenafil Viatris je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú stratu videnia v jednom oku v dôsledku nearteritickej 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 u nasledujúcich podskupín 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 má sa pred rozhodnutím o farmakologickej liečbe zistiť anamnéza a urobiť fyzikálne vyšetrenie.

Kardiovaskulárne rizikové faktory

Pred začatím akejkoľvek liečby erektilnej dysfunkcie má lekár zohľadniť kardiovaskulárny stav pacientov, 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 Viatrix zvyšuje 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, náhlej 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 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 dôjsť k poškodeniu tkaniva penisu a trvalej strate potencie.

Súbežné podávanie s inými PDE5 inhibítormi alebo inými liečebnými postupmi na liečbu erektilnej dysfunkcie

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

Účinky na zrak

V súvislosti s užitím sildenafilu a iných inhibítorov PDE5 boli spontánne hlásené poruchy zraku (pozri časť 4.8). Prípady zriedkavo sa vyskytujúcej neareritickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu boli hlásené spontánne a počas observačnej štúdie v súvislosti s užívaním sildenafilu a iných inhibítorov PDE5 (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť poučení, aby v prípade akejkoľvek náhlej poruchy videnia prestali užívať Sildenafil Viatrix a ihneď sa poradili s lekárom (pozri časť 4.3).

Súbežné užívanie s ritonavírom

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

Súbežné užívanie s alfa-blokátormi

Opatrnosť sa odporúča, keď sa sildenafil podáva pacientom užívajúcim alfa-blokátory vzhľadom na to, že súbežné 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 alfa-blokátormi 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 zvyšuje 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 týmto pacientov podávať iba po dôslednom zvážení prínosu a rizika liečby.

Ženy

Sildenafil Viatrix nie je indikovaný na použitie u žien.

Pomocné látky so známym účinkom

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na sildenafil

Štúdie *in vitro*

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.

Štúdie *in vivo*

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 zväžiť podanie začiatocnej dávky 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 keď 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 sakvinaviru, 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 sakvinaviru (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 normálnych zdravých dobrovoľníkov mužského

pohlavia sa nedokázal vplyv azitromicínu (500 mg denne počas 3 dní) na AUC, C_{max} , t_{max} , rýchlostnú konštantu eliminácie alebo následne na polčas 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.

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

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 diuretik, slučkových diuretik a draslík šetriacich diuretik, 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 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. 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 Viatrix ovplyvňoval klírens substrátov týchto izoenzymov, 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 zosilňuje hypotenzný účinok nitrátov, a preto je jeho súčasné podávanie s donormi oxidu dusnatého alebo nitrátmi v akejkoľvek forme kontraindikované (pozri časť 4.3).

Riociguát: predklinické skúšania preukázali aditívny účinok znižujúci systémový krvný tlak v prípadoch, keď boli inhibítory PDE5 kombinované s riociguátom. V klinických skúšaniach sa preukázalo, že riociguát zvyšuje hypotenzívne účinky inhibítorov PDE5. Neexistujú žiadne dôkazy o priaznivom klinickom účinku tejto kombinácie v sledovanej populácii. Súbežné použitie riociguátu s inhibítormi PDE5, vrátane sildenafilu, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

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

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 stoji 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.

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) nezosiľňoval hypotenzný účinok alkoholu u zdravých dobrovoľníkov, ktorí mali priemernú maximálnu hladinu 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 adrenergných 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 štúdii u pacientov s hypertenziou, ktorí súčasne užívali amprolidipín 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 obidva substrátmi CYP3A4.

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Sildenafil Viatrix nie je indikovaný na použitie u žien.

Neexistujú adekvátne a dobre kontrolované štúdie u tehotných alebo dojčiacich žien.

V reprodukčných štúdiách u potkanov a zajacov sa po perorálnom podávaní sildenafilu nepozorovali žiadne významné nežiaduce účinky.

Po podaní dávky 100 mg sildenafilu perorálne zdravým dobrovoľníkom nebol pozorovaný účinok na motilitu alebo morfológiu spermii (pozri časť 5.1).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sildenafil Viatrix 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 pred tým, ako budú viesť vozidlá a obsluhovať stroje vedieť, ako reagujú na podanie Sildenafilu Viatrix.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil Sildenafilu Viatrix 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, sčervenanie, dyspepsia, nazálna kongescia, závraty, nauzea, návaly horúčavy, poruchy videnia, cyanopsia a rozmazané videnie.

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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.

Trieda orgánových systémov podľa MeDRA	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			Hypersenzitivita	
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závraty	Somnolencia, hypoestézia	Cerebrovaskulárna príhoda, tranzitórny ischemický atak, záchvat*, recidíva záchvatov*, synkopa
Poruchy oka		poruchy farebného videnia**, poruchy zraku, rozmazané videnie	poruchy slzenia***, bolesť oka, fotofóbia, fotopsia, hyperémia oka, porucha jasného videnia, konjunktivitída	Nearterická predná ischemická neuropatia zrkovitého nervu (NAION)*, oklúzia retinálnych ciev, retinálna hemorágia, 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, ventrikulárna arytmia*, atriálna fibrilácia, nestabilná angína 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		Nauzea, 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 končatinách	
Poruchy obličiek a močových ciest			Hematúria	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				Krvácanie do penisu, priapizmus*, hematospermia, zvýšená erekcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Bolesť na hrudi, únava, pocit horúčavy	Podráždenosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			Zvýšená srdcová frekvencia	

* Hlásené len počas dohľadu po uvedení lieku na trh

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

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Príznaky

V štúdiách s 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.

Liečba

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, liečivá pri poruche erekcie,
ATC kód: G04B E03

Mechanizmus účinku

Sildenafil je perorálna forma 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 ľudské 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 je na dosiahnutie očakávaného priaznivého farmakologického účinku sildenafilu potrebná sexuálna stimulácia.

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. Obzvlášť, sildenafil má 4 000-krát 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 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 falopletyzmozografiou (RigiScan) u pacientov pri podávaní sildenafilu nalačno bol medián času do nástupu 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, čo vo väčšine prípadov nevyúsťuje do klinických účinkov. Priemerné maximálne zníženie systolického tlaku krvi v ľahu po podaní 100 mg sildenafilu perorálne bolo 8,4 mmHg. Zodpovedajúca 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 štúdií 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. Pri porovnaní sildenafilu s placebo v dvojito-zaslepanej placebo kontrolovanej klinickej skúške porovnávajúcej reakciu na fyzickú záťaž u 144 pacientov s erektilnou dysfunkciou a chronickou stabilnou angina pectoris, ktorí pravidelne užívali antianginóznou terapiu (okrem nitrátov), sa nepreukázali žiadne klinicky relevantné rozdiely v čase do objavenia sa limitujúcich príznakov angina pectoris.

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 štúdií 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 svetelnom znamení, 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 skúškach 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 %), 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 s ťažkou 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 skúškach 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 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 (medián 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} je 29 %.

Distribúcia

Priemerný rovnovážny 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 izoenzymami 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. N-desmetyl metabolit je ďalej metabolizovaný s terminálnym polčasom je približne 4 h.

Eliminácia

Celkový telový klírens sildenafilu je 41 l/h a polčas terminálnej fázy je 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 osobitných skupinách pacientov

Starší pacienti

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 miernou 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 poruchy 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 % v uvedenom poradí.

Hepatálna insuficiencia

U dobrovoľníkov s miernou a stredne ťažkou cirhózou pečene (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 s ťažkou 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)
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý

Filmový obal

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
hliníkový lak indigokarmínu (E132)
triacetín

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

Blistre PVC/hliníková fólia v škatuli po 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 alebo 48 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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 REGISTRÁCI

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park

Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Sildenafil Viatris 50 mg: 83/0648/10-S
Sildenafil Viatris 100 mg: 83/0649/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum registrácie: 16. septembra 2010
Dátum posledného predĺženia: 7. júna 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023