

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

SILDENAFIL IBSA 25 mg orodispergovateľný film
SILDENAFIL IBSA 50 mg orodispergovateľný film

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden orodispergovateľný film obsahuje 35,1 mg sildenafilium-citrátu, zodpovedajúci 25 mg sildenafilu.

Jeden orodispergovateľný film obsahuje 70,2 mg sildenafilium-citrátu, zodpovedajúci 50 mg sildenafilu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Orodispergovateľný film.

Obdĺžnikovité, flexibilné, nepriehľadné svetlomodré filmové prúžky (30 mm x 15 mm).

Štvorcovité, flexibilné, nepriehľadné svetlomodré filmové prúžky (30 mm x 30 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

SILDENAFIL IBSA je indikovaný u dospelých mužov s erektilnou dysfunkciou, čo je neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu penisu postačujúcu pre primeraný sexuálny výkon.

Účinnosť SILDENAFILU IBSA je podmienená sexuálnou stimuláciou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Použitie u dospelých

Odporúčaná dávka je 50 mg užitá podľa potreby približne jednu hodinu pred sexuálnou aktivitou.

Podľa účinnosti a tolerancie sa dávka môže zvýšiť až na 100 mg alebo znížiť na 25 mg. Maximálna odporúčaná dávka je 100 mg. Maximálna odporúčaná frekvencia dávkovania je jedenkrát denne. Ak sa SILDENAFIL IBSA užije spolu s jedlom, 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 pacientov (≥ 65 rokov) sa nevyžaduje prispôbenie dávky.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Keďže je klírens sildenafilu u pacientov s poruchou funkcie pečene (napr. cirhóza) znížený, má sa zvážiť podanie dávky 25 mg. Podľa účinnosti a tolerancie sa dávka môže podľa potreby postupne zvýšiť na 50 mg až 75 mg a 100 mg.

Pediatrická populácia

SILDENAFIL IBSA nie je indikovaný u osôb mladších ako 18 rokov.

Použitie u pacientov, ktorí užívajú iné lieky

S výnimkou ritonaviru, ktorého súbežné podávanie so sildenafilom sa neodporúča (pozri časť 4.4), má sa u pacientov súbežne užívajúcich inhibítory CYP3A4 zvážiť úvodná dávka 25 mg (pozri časť 4.5).

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

Spôsob podávania

SILDENAFIL IBSA orodispergovateľné filmy sú určené na perorálne užitie a užívajú sa bez vody. Ak pacient chce, môže SILDENAFIL IBSA užiť s vodou.

Orodispergovateľný film sa musí vložiť do úst, na jazyk a prehltnúť, až keď sa rozpustí. Liek sa musí užiť okamžite po vybratí z vrečka.

4.3 Kontraindikácie

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

V súlade so známym účinkom na metabolickú cestu oxidu dusnatého/cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP) (pozri časť 5.1) sa preukázalo, že sildenafil zosilňuje hypotenzívny účinok nitrátov, a preto je jeho súbežné podávanie s donormi oxidu dusnatého (ako je amylnitrit) alebo nitrátmi v akejkoľvek forme kontraindikované.

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

Látky určené na liečbu erektilnej dysfunkcie, vrátane sildenafilu, by nemali užívať muži, u ktorých sa sexuálna aktivita neodporúča (napr. pacienti so závažnými kardiovaskulárnymi poruchami, ako je nestabilná angína pectoris alebo ťažké srdcové zlyhávanie).

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

Keďže sa bezpečnosť sildenafilu u nasledujúcich podskupín pacientov neskúmala, jeho užívanie je kontraindikované v prípade ťažkej poruchy funkcie pečene, hypotenzie (krvný tlak <90/50 mmHg), nedávno prekonanej mozgovej príhody alebo infarktu myokardu a známych dedičných degeneratívnych ochorení sietnice, ako je *retinitis pigmentosa* (menšia časť týchto pacientov má genetickú poruchu retinálnej fosfodiesterázy).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Skôr ako sa začne uvažovať o farmakologickej liečbe, je nutné pristúpiť k zdravotnej anamnéze a fyzikálnemu vyšetreniu, aby sa diagnostikovala erektilná dysfunkcia a určili možné príčiny daného stavu.

Kardiovaskulárne rizikové faktory

Pred začatím akejkoľvek liečby erektilnej dysfunkcie musia lekári preskúmať kardiovaskulárny stav pacientov, keďže sexuálna aktivita je spojená s istým stupňom kardiálneho rizika. Sildenafil má vazodilatačné vlastnosti, ktoré vedú k miernemu a prechodnému zníženiu krvného tlaku (pozri časť 5.1). Pred predpísaním sildenafilu musí lekár dôkladne zvážiť, či pacient netrpí takým ochorením, ktorého priebeh by mohli uvedené vazodilatačné účinky nepriaznivo ovplyvniť, najmä v kombinácii so sexuálnou aktivitou. Medzi pacientov so zvýšenou citlivosťou na podanie 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 IBSA potencuje hypotenzný účinok nitrátov (pozri časť 4.3).

Po uvedení lieku na trh boli v časovej súvislosti s užívaním 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 skôr existujúce kardiovaskulárne rizikové faktory. Mnohé z týchto hlásených príhod sa vyskytli počas alebo krátko po pohlavnom styku a niekoľko z nich sa vyskytlo krátko po užití SILDENAFILU IBSA, ale bez sexuálnej aktivity. Nie je možné určiť, či tieto príhody priamo súvisia s uvedenými faktormi alebo s inými faktormi.

Priapizmus

Látky na liečbu erektilnej dysfunkcie, vrátane sildenafilu, musia užívať opatrne pacienti s anatomickou deformáciou penisu (ako angulácia, kavernózna fibróza alebo Peyronieho choroba), alebo pacienti s ochoreniami, ktoré predisponujú k priapizmu (ako kosáčiková anémia, mnohonásobný myelóm alebo leukémia).

Predĺžené erekcie a priapizmus boli hlásené u sildenafilu v postregistračnej praxi. V prípade erekcie, ktorá pretrváva dlhšie ako 4 hodiny, musí pacient okamžite vyhľadať lekársku pomoc. Ak sa priapizmus neošetrí okamžite, môže dôjsť k poškodeniu tkaniva penisu a k trvalej strate potencie.

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

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

Účinky na zrak

V súvislosti s užitím sildenafilu a ostatných inhibítorov PDE5 boli spontánne hlásené poruchy zraku (pozri časť 4.8). V súvislosti s užívaním sildenafilu a iných inhibítorov PDE5 boli z observačných štúdií hlásené spontánne prípady zriedkavého ochorenia – neareritickej prednej ischemickej neuropatie zrkovitého nervu (pozri časť 4.8). Pacientov je treba poučiť, aby v prípade akejkoľvek náhlej poruchy zraku prerušili užívanie SILDENAFILU IBSA a ihneď sa poradili s lekárom (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie sildenafilu s ritonavírom

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

Súbežné podávanie s alfablokátormi

Opatrnosť sa odporúča pri podávaní sildenafilu pacientom užívajúcim alfablokátory, keďže súbežné užívanie môže u niektorých citlivých jedincov viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5). Najpravdepodobnejší čas výskytu je do 4 hodín po podaní sildenafilu. Pacienti liečení alfablokátormi musia byť pred začiatkom liečby sildenafilom hemodynamicky stabilizovaní, aby sa minimalizovala možnosť posturálnej hypotenzie. Je treba zvážiť podanie úvodnej dávky sildenafilu 25 mg (pozri časť 4.2). Lekári okrem toho musia poučiť pacientov, ako majú postupovať v prípade príznakov posturálnej hypotenzie.

Účinky na krvácanie

In vitro štúdie s ľudskými krvnými doštičkami ukazujú, že sildenafil zosilňuje antiagregačný účinok nitroprusidu sodného. Nie sú žiadne údaje o bezpečnosti podania sildenafilu pacientom s poruchami krvácania alebo aktívnym peptickým vredom. Preto sa má sildenafil podávať týmto pacientom len po starostlivom zvážení prínosu a rizika liečby.

Ženy

SILDENAFIL IBSA nie je indikovaný pre 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 preto môžu znížiť klírens sildenafilu a induktory týchto enzýmov 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, je treba zvážiť úvodnú dávku 25 mg.

Súbežné podávanie inhibítora HIV proteázy ritonaviru, ktorý je veľmi silný inhibítor P450, v rovnovážnom stave (500 mg dvakrát denne) so sildenafilom (100 mg jednorazová dávka) malo za následok 300 % (4-násobné) zvýšenie C_{max} sildenafilu a 1 000 % (11-násobné) zvýšenie hodnoty AUC sildenafilu v plazme. Po 24 hodinách boli plazmatické hladiny sildenafilu ešte stále približne 200 ng/ml v porovnaní s približne 5 ng/ml, ak bol sildenafil podaný samostatne. Tieto údaje sú konzistentné s výraznými účinkami ritonaviru na široké spektrum substrátov P450. Sildenafil nemal žiadny vplyv na farmakokinetiku ritonaviru. Na základe týchto farmakokinetických výsledkov sa súbežné podávanie sildenafilu s ritonavírom neodporúča (pozri časť 4.4) a v žiadnom prípade nesmie maximálna dávka sildenafilu za žiadnych okolností prekročiť 25 mg za 48 hodín.

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

Pri podaní jednorazovej dávky sildenafilu 100 mg spolu s erytromycínom, stredne silným inhibítorom CYP3A4 v rovnovážnom stave (500 mg dvakrát denne 5 dní), došlo k 182 % vzostupu systémovej expozície sildenafilu (AUC). U normálnych zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia sa nedokázal žiadny 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, došlo k 56 % vzostupu 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 (hydroxidu horečnatého/hydroxidu hlinitého) 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 diuretík, slučkových diuretík a draslík šetriacich diuretík, inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu, blokátorov vápnikových kanálov, antagonistov betaadrenoreceptorov alebo induktorov metabolizmu CYP450 (ako sú rifampicín, barbituráty) na farmakokinetiku sildenafilu pri ich súčasnom podaní. V štúdiu so zdravými mužskými dobrovoľníkmi viedlo súbežné podávanie antagonistu endotelínu, bosentanu (stredne silného induktora CYP3A4, induktora CYP2C9 a pravdepodobne CYP2C19) v rovnovážnom stave (125 mg dvakrát denne) so sildenafilom v rovnovážnom stave (80 mg trikrát denne) k zníženiu AUC sildenafilu o 62,6 % a C_{max} sildenafilu o 55,4 %. Preto sa očakáva, že súbežné podávanie silných induktorov CYP3A4, ako je rifampicín, spôsobí väčšie poklesy plazmatickej koncentrácie sildenafilu.

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

Účinky sildenafilu na iné lieky

Štúdie in vitro

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

Neexistujú žiadne údaje o interakcii sildenafilu s nešpecifickými inhibítormi fosfodiesterázy, ako sú teofylín alebo diprydamol.

Štúdie in vivo

V súlade so známym účinkom na metabolickú cestu oxid dusnatý/cGMP (pozri časť 5.1) sa preukázalo, že sildenafil zosilňuje hypotenzívny účinok nitrátov, a preto je jeho súbežné podávanie s donormi oxidu dusnatého alebo nitrátmi v akejkoľvek forme kontraindikované (pozri časť 4.3).

Riociguát: Pri kombinácii inhibítorov PDE5 s riociguátom predklinické štúdie preukázali aditívny systémový účinok zníženia krvného tlaku. V klinických štúdiách sa zistilo, že riociguát predlžuje hypotenzívne účinky inhibítorov PDE5. Nenašiel sa žiaden dôkaz priaznivého klinického účinku kombinácie u študovanej populácie. Súbežné užívanie riociguátu s inhibítormi PDE5, vrátane sildenafilu, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie sildenafilu pacientom užívajúcim alfablokátory môže u niektorých citlivých jedincov viesť 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 alfablokátor doxazosín (4 mg a 8 mg) a sildenafil (25 mg, 50 mg alebo 100 mg) súbežne podával pacientom s benígnou hyperpláziou prostaty (BPH) stabilizovaným na liečbe doxazosínom.

V týchto štúdiách sa u sledovanej populácie pozorovalo priemerné dodatočné zníženie krvného tlaku v ľahu o 7/7 mmHg, 9/5 mmHg a 8/4 mmHg, a priemerné dodatočné zníženie tlaku krvi v stoji o 6/6 mmHg, 11/4 mmHg a 4/5 mmHg, v uvedenom poradí. Keď sa sildenafil a doxazosín podávali súbežne pacientom stabilizovaným na liečbe doxazosínom, hlásenia o výskyte symptomatickej posturálnej hypotenzie u pacientov boli zriedkavé. V týchto hláseniach sa vyskytli závraty a strata rovnováhy, nie však synkopa.

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

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

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

Analýza výsledkov podávania nasledujúcich skupín antihypertenzív, ako sú diuretiká, betablokátory, ACE inhibítory, antagonisty 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 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 bolo 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 proteázy v rovnovážnom stave – sachinaviru a ritonaviru, ktoré sú substrátmi CYP3A4.

U zdravých mužských dobrovoľníkov sildenafil v rovnovážnom stave (80 mg trikrát denne) spôsobil zvýšenie AUC bosentanu o 49,8 % a zvýšenie C_{max} bosentanu o 42 % (125 mg dvakrát denne).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

SILDENAFIL IBSA nie je indikovaný pre použitie u žien.

Neexistujú primerané a správne kontrolované štúdie užívania tohto lieku u gravidných alebo dojčiacich žien.

V reprodukčných štúdiách na potkanoch a králikoch sa po perorálnom podaní sildenafilu nepozoroval žiaden relevantný nežiaduci účinok.

Po jednorazovej perorálnej dávke 100 mg sildenafilu sa u zdravých dobrovoľníkov nezistil žiaden účinok na motilitu alebo morfológiu spermií (pozri časť 5.1).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nebola vykonaná žiadna špecifická štúdia ovplyvnenia schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Keďže pri klinických skúšaní so sildenafilom boli zaznamenané závraty a zmena videnia, pacienti predtým, ako budú viesť vozidlá a obsluhovať stroje, majú poznať, ako reagujú na SILDENAFIL IBSA.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil sildenafilu je založený na 9 570 pacientoch v 74 dvojito zaslepených placebom kontrolovaných klinických štúdiách. Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie v klinických štúdiách u pacientov liečených sildenafilom boli: bolesť hlavy, sčervenenie, dyspepsia, nazálna kongescia, závraty, nevoľnosť, návaly horúčavy, poruchy zraku, cyanopsia a rozmazané videnie. Nežiaduce reakcie v rámci sledovania lieku po jeho uvedení na trh sa zhromažďovali počas obdobia približne >10 rokov. Keďže nie všetky nežiaduce reakcie boli hlásené držiteľovi rozhodnutia o

registrácii a zaradené do bezpečnostnej databázy, frekvencie výskytu týchto reakcií nemohli byť spoľahlivo stanovené.

Zoznam nežiaducich reakcií zostavený do tabuľky

V nasledujúcej tabuľke všetky klinicky dôležité nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli v rámci klinických štúdií s incidenciou väčšou ako pri placebe, sú zoradené podľa systému orgánových tried a frekvencie ako 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 frekvenčných zoskupení sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

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

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
Infekcie a prejavy Menej časté	Rinitída
Poruchy imunitného systému Menej časté	Hypersenzitivita
Poruchy nervového systému Veľmi časté Časté Menej časté Zriedkavé	Bolesť hlavy Závrat Somnolencia, hypestézia Cerebrovaskulárna príhoda, prechodný ischemický atak, záchvat*, recidíva záchvatu*, synkopa
Poruchy oka Časté Menej časté Zriedkavé	Porucha zraku, porucha farebného videnia**, rozmazané videnie Konjunktivitída, porucha jasného videnia, hyperémia oka, fotofóbia, fotopsia, bolesti oka, poruchy slzenia***, Nearteritická predná ischemická očná neuropatia (NAION)*, oklúzia ciev sietnice, krvácanie sietnice, artériosklerotická retinopatia, porucha sietnice, glaukóm, porucha v zornom poli, diplopia, znížená ostrosť zraku, myopia, astenopia, zákaly sklovca, porucha dúhovky, mydriáza, videnie žiary (halo), edém oka/opuch oka, porucha oka, hyperémia spojoviek, podráždenie oka, abnormálny pocit v oku, edém očného viečka, zmena zafarbenia bielka
Poruchy ucha a labyrintu Menej časté Zriedkavé	Vertigo, tinnitus Hluchota
Poruchy srdca a srdcovej činnosti Menej časté	Palpitácie, tachykardia

Zriedkavé Náhla srdcová smrť*, infarkt myokardu,
Ventrikulárna arytmia*, atriálna fibrilácia, nestabilná
angína pectoris

Poruchy ciev

Časté Sčervenenie, návaly tepla
Menej časté Hypertenzia, hypotenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté Nazálna kongescia
Menej časté Epistaxa, sínusová kongescia
Zriedkavé Zovretie hrdla, edém nosa, sucho v nose

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté Nevoľnosť, dyspepsia
Menej časté Gastroezofageálny reflux, bolesti v hornej časti
brucha, vracanie, sucho v ústach
Zriedkavé Orálna hypestézia

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté vyrážka
Zriedkavé Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS)*, toxická
epidermálna nekrolýza (TEN)*

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté Myalgia, bolesti v končatinách

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté Hematúria

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavé Hematospermia, krvácanie z penisu, priapizmus*,
Zvýšená erekcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté Bolesť na hrudi, únava, pocit tepla
Zriedkavé Iritabilita

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté Zvýšená srdcová frekvencia

*Zaznamenané len počas sledovania po uvedení lieku na trh

**Poruchy 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 s dobrovoľníkmi, ktorým sa podala jednorazová dávka do 800 mg, boli nežiaduce reakcie podobné tým, ktoré boli pozorované pri nižších dávkach, no vyskytovali sa častejšie a boli závažnejšie. 200 mg dávky nevedli k zvýšenej účinnosti, ale zvýšil sa výskyt nežiaducich reakcií (bolesť hlavy, návaly horúčavy, závraty, dyspepsia, nazálna kongescia, zmena videnia).

V prípade predávkovania sa majú podľa potreby zaviesť štandardné podporné opatrenia. Keďže sa sildenafil pevne viaže na plazmatické proteíny a nevylučuje sa v moči, nepredpokladá sa, že by renálna dialýza urýchlila klírens sildenafilu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologiká; lieky na liečbu erektilnej dysfunkcie ATC kód: G04B E03

Mechanizmus účinku

Sildenafil je určený na perorálnu liečbu erektilnej dysfunkcie. Za prirodzených podmienok, t.j. pri sexuálnej stimulácii, obnovuje poškodenú erektilnú funkciu zvýšením prietoku krvi do penisu.

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

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

Farmakodynamické účinky

Štúdie *in vitro* ukázali, že sildenafil je selektívny pre PDE5, ktorá sa podieľa na procese erekcie. Jeho účinok je na PDE5 výraznejší ako na ostatné známe fosfodiesterázy. Selektivita je 10-násobne vyššia, ako pre PDE6, ktorá sa podieľa na fototransdukcii v sietnici. Pri maximálnych odporúčaných dávkach má 80-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 ako pre PDE1 a viac ako 700-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 ako pre PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 a 11. Obzvlášť, sildenafil má viac ako 4 000-násobne vyššiu selektivitu pre PDE5 ako pre PDE3, cAMP špecifickú izoformu fosfodiesterázy, ktorá sa podieľa na kontrole kontraktility srdcového svalu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dve klinické štúdie boli osobitne zamerané na stanovenie časového úseku po podaní sildenafilu, počas ktorého dochádza k erekcii ako odpovedi na sexuálnu stimuláciu. V štúdií s falopletyzmografiou (RigiScan) u pacientov pri podávaní sildenafilu nalačno bol priemerný čas na dosiahnutie erekcie u tých, ktorí dosiahli erekciu so 60 % rigiditou (postačujúcou na vykonanie pohlavného styku), 25 minút (rozsah 12–37 minút). V samostatnej štúdií, v ktorej bol tiež použitý 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, čo vo väčšine prípadov nevyúsťuje do klinických účinkov. Priemerné maximálne zníženie systolického krvného tlaku v ľahu po perorálnom podaní 100 mg sildenafilu bolo 8,4 mmHg. Zodpovedajúca zmena v diastolickom krvnom tlaku v ľahu bola 5,5 mmHg. Tieto zníženia krvného tlaku sú v súlade s vazodilatačným účinkom sildenafilu, pravdepodobne v dôsledku zvýšenia hladín cGMP v hladkom svalstve ciev.

Podávanie jednorazových perorálnych dávok sildenafilu až do 100 mg nevedlo u zdravých dobrovoľníkov k žiadnym klinicky významným zmenám na EKG.

V štúdií zameranej na hemodynamické účinky jednorazovej perorálnej dávky sildenafilu 100 mg u 14 pacientov so závažným ochorením koronárnych artérií (CAD) (>70 % stenóza najmenej jednej

koronárnej artérie) poklesli priemerné hodnoty pokojového systolického krvného tlaku o 7 % a diastolického krvného tlaku o 6 % v porovnaní s východiskovými hodnotami. Priemerný pulmonárny systolický krvný tlak poklesol o 9 %. Sildenafil nemal žiadny vplyv na srdcový výdaj a nezhoršoval krvný prietok cez zúžené koronárne artérie.

Dvojito zaslepená placebo kontrolovaná záťažová štúdia hodnotila 144 pacientov s erektilnou dysfunkciou a chronickou stabilnou angínou, ktorí pravidelne dostávali antianginóznou terapiu (okrem nitrátov). Výsledky nepreukázali žiadne klinicky relevantné rozdiely medzi sildenafilom a placebo v čase do vzniku limitujúcej angíny.

U niektorých jedincov sa pri použití Farnsworthovho-Munsellovho testu so 100 farebnými odtieňmi po jednej hodine od podania 100 mg dávky sildenafilu pozorovali mierne a prechodné rozdiely v rozlišovaní farieb (modrá/zelená), pričom po 2 hodinách po podaní dávky neboli zjavné žiadne účinky. Možný mechanizmus tejto zmeny v rozlišovaní farieb súvisí s inhibíciou PDE6, ktorá hrá úlohu vo fototransdukčnej kaskáde sietnice. Sildenafil nemá žiadny vplyv na ostrosť zraku ani na citlivosť pre kontrast. V placebo kontrolovanej štúdii s malým počtom pacientov s včasným štádiom makulárnej degenerácie podmienenej vekom (n=9), sildenafil (jednorazová dávka, 100 mg) nepreukázal žiadne významné zmeny vo vykonaných testoch videnia (ostrosť videnia, Amslerova mriežka, rozlíšenie farieb pri umelom dopravnom osvetlení, Humphreyho periméter a fotostres).

Po jednorazovej perorálnej dávke 100 mg sildenafilu sa u zdravých dobrovoľníkov nezistil žiaden vplyv na motilitu alebo 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 %), poranením miechy (0,6 %), depresiou (5,2 %), transuretrálnou resekciou prostaty (3,7 %), pacienti po radikálnej prostatektómii (3,3 %). Nasledujúce skupiny pacientov neboli zastúpené dostatočne alebo boli vyradené z klinických skúšaní: pacienti po chirurgickom zákroku v oblasti panvy, pacienti po rádioterapii, pacienti so závažným poškodením obličiek alebo pečene a pacienti s určitými kardiovaskulárnymi poruchami (pozri časť 4.3).

Podiel pacientov, ktorí v štúdiách s fixnými dávkami udávali, že liečba viedla k zlepšeniu erekcie, bol 62 % (25 mg), 74 % (50 mg) a 82 % (100 mg) v porovnaní s 25 % pacientov, ktorí užívali placebo. V kontrolovaných klinických štúdiách bola miera prerušenia liečby sildenafilom nízka a podobná ako v prípade placebo.

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

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim sildenafil vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu erektilnej dysfunkcie. Ďalšie informácie o použití v pediatrickej populácii pozri v časti 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Sildenafil sa rýchlo vstrebáva. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú do 30 až 120 minút (medián je 60 minút) po perorálnom podaní nalačno. Priemerná absolútna perorálna biologická

dostupnosť je 41 % (rozsah 25–63 %). Hodnota AUC a C_{\max} sildenafilu sa po perorálnom podaní sildenafilu zvyšuje proporcionálne k dávke nad odporúčaný rozsah dávkovania (25–100 mg).

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

Distribúcia

Priemerný distribučný objem sildenafilu v rovnovážnom stave (V_d) je 105 l, čo naznačuje distribúciu do tkanív. Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 100 mg je priemerná maximálna celková plazmatická koncentrácia sildenafilu približne 440 ng/ml (CV 40 %). Výsledkom väzby sildenafilu (a jeho hlavného cirkulujúceho N-desmetylm metabolitu) na plazmatické bielkoviny, ktorá je 96 %, je priemerná maximálna koncentrácia voľného sildenafilu 18 ng/ml (38 nmol). Väzba na proteíny nezávisí od celkových koncentrácií lieku.

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

Biotransformácia

Sildenafil sa metabolizuje najmä prostredníctvom pečenných mikrozomálnych izoenzýmov CYP3A4 (hlavná metabolická cesta) a CYP2C9 (vedľajšia metabolická cesta). Hlavný cirkulujúci metabolit vzniká N-demetyláciou sildenafilu.

Tento metabolit vykazuje podobný profil selektivity voči fosfodiesteráze ako sildenafil a *in vitro* účinok na PDE5 je približne 50 % v porovnaní s materským liečivom. Plazmatické koncentrácie tohto metabolitu zodpovedajú približne 40 % koncentrácii sildenafilu. N-desmetylm metabolit sa ďalej metabolizuje a terminálny čas je približne 4 hodín.

Eliminácia

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

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Starší pacienti

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

Insuficiencia obličiek

U dobrovoľníkov s miernou až stredne ťažkou insuficienciou obličiek (klírens kreatinínu = 30–80 ml/min) sa farmakokinetika sildenafilu po perorálnom podaní jednorazovej dávky 50 mg nezmenila. Priemerná hodnota AUC N-desmetylm metabolitu sa zvýšila o 126 % a priemerná hodnota C_{\max} o 73 % v porovnaní s dobrovoľníkmi zodpovedajúceho veku bez poruchy funkcie obličiek. Avšak v dôsledku vysokej interindividuálnej variability neboli tieto rozdiely štatisticky významné. U dobrovoľníkov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) sa klírens sildenafilu znížil, čo viedlo k priemerným zvýšeniam AUC N-desmetylm metabolitu o 100 % a C_{\max} o 88 % v porovnaní s dobrovoľníkmi zodpovedajúceho veku bez poruchy funkcie obličiek. Okrem toho sa hodnoty AUC N-desmetylm metabolitu signifikantne zvýšili o 200 % a C_{\max} o 79 %.

Insuficiencia pečene

U dobrovoľníkov s ľahkou až miernou cirhózou pečene (stupeň A a B podľa Childa-Pugha) bol klírens sildenafilu znížený, čo malo za následok vzostupy AUC (o 84 %) a C_{\max} (o 47 %) v porovnaní s

dobrovoľníkmi zodpovedajúceho veku bez poruchy funkcie pečene. Farmakokinetika sildenafilu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa neskúmala.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií 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

Maltodextrín, glycerol, polysorbát 20, propylén glykol monokaprylát, polyvinylacetátová disperzia 30 %, chuť a vôňa citrónu a grapefruitu (silica citrónu, citral, linalool, silica grapefruitu, silica pomaranču, nootkatón, butylovaný hydroxyanizol E320, kyselina askorbová E300, maltodextrín, arabská guma E414), sukralóza, dioxid titaničitý, indigotín.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každý orodispergovateľný film je zabalený v laminátovom vrecku z PET vytlačovanej fólie

Balenia o veľkosti 2, 4, 8 alebo 12 orodispergovateľných filmov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

IBSA Slovakia s.r.o.
Mýtna 42, 811 07 Bratislava, Slovensko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

SILDENAFIL IBSA 25 mg orodispergovateľný film: 83/0373/16-S

Príloha č. 2 potvrdenia o prijatí zmeny, ev. č.: 2026/01840-Z1B

SILDENAFIL IBSA 50 mg orodispergovateľný film: 83/0374/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 08. augusta 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 02. novembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026