

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ VIAGRA

25 mg, film tableta

50 mg, film tableta

100 mg, film tableta

sildenafil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži sildenafil citrat ekvivalentan količini od 25 mg, 50 mg ili 100 mg sildenafil.

VIAGRA 25 mg:

Jedna tableta sadrži sildenafil citrat ekvivalentan količini od 25 mg sildenafil.

VIAGRA 50 mg:

Jedna tableta sadrži sildenafil citrat ekvivalentan količini od 50 mg sildenafil.

VIAGRA 100 mg:

Jedna tableta sadrži sildenafil citrat ekvivalentan količini od 100 mg sildenafil.

Pomoćna supstanca s poznatim efektom:

Jedna tableta od 25 mg sadrži 0,9 mg laktoze (monohidrata).

Jedna tableta od 50 mg sadrži 1,7 mg laktoze (monohidrata).

Jedna tableta od 100 mg sadrži 3,5 mg laktoze (monohidrata).

Za potpun spisak pomoćnih supstanci, pogledajte dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Viagra tablete od 25 mg su film tablete, plave boje, zaobljenog romboidnog oblika, s oznakom "VIAGRA" na jednoj strani i "VGR 25" na drugoj strani.

Viagra tablete od 50 mg su film tablete, plave boje, zaobljenog romboidnog oblika, s oznakom "VIAGRA" na jednoj strani i "VGR 50" na drugoj strani.

Viagra tablete od 100 mg su film tablete, plave boje, zaobljenog romboidnog oblika, s oznakom "VIAGRA" na jednoj strani i "VGR 100" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Viagra je indicirana kod odraslih muškaraca s erektilnom disfunkcijom, koja predstavlja nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije dovoljne za zadovoljavajuću seksualnu aktivnost.

Za efikasnost lijeka Viagra potrebna je seksualna stimulacija.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Primjena kod odraslih

Preporučena doza je 50 mg, uzima se prema potrebi, otprilike jedan sat prije seksualne aktivnosti. Ovisno o efikasnosti i podnošljivosti, doza se može povećati na 100 mg ili smanjiti na 25 mg. Najveća preporučena doza iznosi 100 mg. Najveća preporučena učestalost doziranja jeste jednom na dan. Ako se lijek Viagra uzima uz jelo, početak djelovanja može nastupiti kasnije u odnosu na uzimanje lijeka na tašte (vidjeti dio 5.2).

Posebne populacije pacijenata

Stariji

Prilagodavanje doze nije potrebno kod starijih osoba (≥ 65 godina starosti).

Funkcije bubrega

Preporuke za doziranje opisane pod "Primjena kod odraslih osoba" vrijede za pacijente s blagim do umjerenim bubrežnim poremećajem (klirens kreatinina = 30-80 mL/min).

S obzirom da je klirens sildenafilu smanjen kod pacijenata s teškim bubrežnim poremećajem (klirens kreatinina <30 ml/min), treba razmotriti primjenu doze od 25 mg. Ovisno o efikasnosti i podnošljivosti, doza se može postepeno povisiti do 50 mg i do 100 mg po potrebi.

Funkcije jetre

Kako je klirens sildenafilu smanjen kod pacijenata s jetrenim poremećajem (npr. cirozom), treba razmotriti primjenu doze od 25 mg.

Ovisno o efikasnosti i podnošljivosti, doza se može postepeno povisiti do 50 i do 100 mg po potrebi.

Pedijatrijska populacija

Viagra nije indicirana za osobe mlađe od 18 godina.

Primjena kod pacijenata koji uzimaju druge lijekove

Izuzev ritonavira sa kojim se ne preporučuje istovremena upotreba sildenafilu (vidjeti dio 4.4) može se razmotriti primjena početne doze od 25 mg kod pacijenata koji se istovremeno liječe s inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Da bi se smanjila mogućnost razvijanja posturalne hipotenzije kod pacijenata koji primaju terapiju alfa blokatorima, pacijenti moraju biti stabilizirani uz terapiju alfa blokatorima prije započinjanja liječenja sildenafilom. Pored toga, potrebno je razmotriti početno uzimanje sildenafilu u dozi od 25 mg (pogledati dijelove 4.4 i 4.5).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

U skladu s poznatim efektima sildenafilu na prolaze dušikova oksida/cikličnog gvanozin monofosfata (cGMP) (vidjeti dio 5.1.), dokazano je da sildenafilu pojačava hipotenzivno djelovanje nitrata, pa je zbog toga kontraindikovana njegova istovremena primjena sa sredstvima koja otpuštaju dušikov oksid (kao što je amil nitrit) ili nitratima u bilo kojem obliku.

Istovremena primjena sa PDE5 inhibitorima, uključujući sildenafilu, zajedno sa stimulatorima gvanilat ciklaze, kao što je riociguat, je kontraindicirana i može potencijalno dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5).

Sredstva za liječenje erektilne disfunkcije, uključujući sildenafil, ne smiju se primjenjivati kod muškaraca kojima nije preporučljiva seksualna aktivnost (npr. pacijenti s teškim kardiovaskularnim bolestima, kao što je nestabilna angina ili teško zatajenje srca).

Viagra je kontraindicirana kod pacijenata koji ne vide na jedno oko uslijed ne-upalne prednje ishemijske optičke neuropatije (NAION), bez obzira da li je ovaj slučaj povezan ili nije s ranijom izloženošću PDE5 inhibitorima (vidjeti dio 4.4).

Sigurnost primjene sildenafilu nije ispitivana u sljedećim podgrupama pacijenata i stoga je njegova primjena kontraindicirana: teški jetreni poremećaji, hipotenzija (krvni pritisak <90/50 mmHg), nedavni moždani udar ili infarkt miokarda te poznate nasljedne degenerativne bolesti mrežnjače, kao što je retinitis pigmentosa (manji broj tih pacijenata ima genetičke poremećaje fosfodiesteraze mrežnjače).

4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Prije uvođenja farmakološkog liječenja treba uzeti anamnezu pacijenta i provesti fizikalni pregled kako bi se dijagnosticirala erektilna disfunkcija i utvrdili potencijalni uzroci.

Kardiovaskularni faktori rizika

Prije početka liječenja erektilne disfunkcije ljekari trebaju provjeriti pacijentov kardiovaskularni status, jer postoji evidentan srčani rizik povezan sa seksualnom aktivnošću. Sildenafil ima vazodilatacijske osobine, koje rezultiraju manjim i prolaznim sniženjima krvnog pritiska (vidjeti dio 5.1.). Prije propisivanja sildenafilu, ljekari trebaju pažljivo razmotriti da li na pacijente, koji imaju određena postojeća bolesna stanja, mogu štetno djelovati takvi vazodilatatori efekti, posebno u kombinaciji sa seksualnom aktivnošću. Među pacijente koji su pojačano osjetljivi na vazodilatatore spadaju i oni s opstrukcijom istoka iz lijeve klijetke (tj. stenozom aorte, hipertrofično opstruktivnom kardiomiopatijom) ili oni s rijetkim sindromom višestruke sistemske atrofije koja se manifestira kao teško oštećenje autonomne kontrole krvnog pritiska.

Viagra pojačava hipotenzivno djelovanje nitrata (vidjeti dio 4.3).

Ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, nestabilna angina, iznenadna srčana smrt, ventrikularna aritmija, cerebrovaskularno krvarenje, prolazni ishemijski napad, povišeni krvni pritisak i niski krvni pritisak prijavljivani su nakon stavljanja lijeka na tržište, a vremenski su povezani s uzimanjem lijeka Viagra. Većina tih pacijenata, ali ne svi, imali su ranije postojeće kardiovaskularne rizične faktore. Prijavljeno je da su se mnogi događaji desili za vrijeme i neposredno nakon spolnog odnosa, a za mali broj je prijavljeno da su se dogodili neposredno nakon uzimanja lijeka Viagra bez seksualne aktivnosti. Nije bilo moguće utvrditi jesu li ti događaji direktno povezani s tim ili s drugim faktorima.

Prijapizam

Sredstva za liječenje erektilne disfunkcije, uključujući sildenafil, treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata s anatomskom deformacijom penisa (kao što su angulacija, kavernoza fibroza ili Peyronieova bolest), kao i kod pacijenata sa stanjima koja mogu izazvati predispoziciju za prijavizam (kao što su anemija srpastih ćelija, multipli mijelom ili leukemija).

Produžene erekcije i prijavizam prijavljeni su prilikom primjene sildenafilu nakon stavljanja lijeka u promet. U slučaju erekcije koja traje duže od 4 sata, pacijent treba odmah zatražiti pomoć ljekara. Ako se prijavizam odmah ne liječi, moguće je oštećenje tkiva penisa i trajan gubitak potencije.

Istovremena primjena s drugim inhibitorima PDE5 ili drugim oblicima liječenja erektilne disfunkcije

Sigurnost i efikasnost kombinacija sildenafilu s drugim inhibitorima PDE5, s drugim terapijama za plućnu arterijsku hipertenziju (PAH) koje sadrže sildenafil (REVATIO) ili s drugim oblicima liječenja erektilne disfunkcije nije ispitana. Stoga se upotreba takvih kombinacija ne preporučuje.

Djelovanje na vid

U vezi s primjenom sildenafilu i drugih PDE5 inhibitora spontano su prijavljeni slučajevi poremećaja vida (vidjeti dio 4.8). Slučajevi neareritične anteriorne ishemijske optičke neuropatije, rijetko stanje, prijavljeni su spontano i u observacijskoj studiji u vezi s uzimanjem sildenafilu i drugih PDE5 inhibitora (vidjeti dio

4.8), Pacijente treba savjetovati da u slučaju bilo kakvog iznenadnog poremećaja vida prestanu uzimati lijek Viagra i odmah zatraže savjet ljekara (vidjeti dio 4.3).

Istovremena primjena s lijekom ritonavir

Istovremena primjena sildenafili i ritonavira se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena s alfa blokatorima

Savjetuje se oprez ukoliko se sildenafil daje pacijentima koji uzimaju neki alfa blokator, budući da istovremena upotreba može dovesti do simptomatske hipotenzije kod malog broja osjetljivih pojedinaca (vidjeti dio 4.5), unutar 4 sata od primijenjene doze. Da bi se mogućnost razvoja posturalne hipotenzije svela na najmanju moguću mjeru, pacijenti trebaju biti hemodinamički stabilni na terapiji alfa blokatora prije početka liječenja sildenafilom. Treba razmotriti početno uzimanje sildenafili u dozi od 25 mg (vidjeti dio 4.2). Uz to, ljekari trebaju savjetovati pacijente šta da učine u slučaju simptoma posturalne hipotenzije.

Efekat na krvarenje

Ispitivanja s ljudskim trombocitima pokazuju da sildenafil pojačava antiagregacijsko djelovanje natrij nitroprusida *in vitro*. Nema podataka o sigurnosti primjene sildenafili kod pacijenata s poremećajima krvarenja ili aktivnim peptičkim ulkusom. Stoga ovim pacijentima treba sildenafil davati tek nakon pažljive procjene koristi i rizika.

Pomoćne supstance

Obloga tablete sadrži laktozu. Lijek Viagra ne smiju primjenjivati muškarci s nasljednim poremećajem intolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti. Pacijente na ishrani s niskim udjelom natrija možete obavijestiti da ovaj lijek sadrži zanemarive količine natrija.

Žene

Viagra nije indicirana za primjenu kod žena.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Djelovanje drugih lijekova na sildenafil

Ispitivanja in vitro:

Metabolizam sildenafili najvećim se dijelom odvija posredovanjem izoforma citohroma P450 (CYP) 3A4 (glavni put) i 2C9 (sporedni put). Stoga inhibitori tih izoenzima mogu smanjiti klirens sildenafili, a induktori tih izoenzima mogu povećati klirens sildenafili.

Ispitivanja in vivo:

Populacijska farmakokinetička analiza podataka kliničkih ispitivanja pokazala je smanjenje klirensa sildenafili kad se lijek daje zajedno s inhibitorima CYP3A4 (kao što su ketokonazol, eritromicin, cimetidin). Iako kod tih pacijenata nije zabilježena povećana incidencija nuspojava kad je sildenafil primjenjivan istovremeno s inhibitorima CYP3A4, treba razmotriti primjenu početne doze od 25 mg.

Istovremena upotreba ritonavira, inhibitora proteaze HIV-a, koji je u stabilnom stanju snažan inhibitor P450, (500 mg dva puta dnevno) sa sildenafilom (100 mg u jednokratnoj dozi) izazvala je 300% (četverostruko) povišenje sildenafili C_{max} i 1000% (11-struko) povišenje sildenafili AUC u plazmi. Nakon 24 sata, količine sildenafili u plazmi bile su još približno 200 ng/mL, u poređenju s približno 5 ng/mL kad je sildenafil doziran sam. Ovo se podudara s uočenim izrazitim djelovanjem ritonavira na široki niz P450 supstrata. Sildenafil nije imao djelovanja na farmakokinetiku ritonavira. Na osnovu tih farmakokinetičkih rezultata istovremena primjena sildenafili s ritonavirrom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4) i ni u kojem slučaju maksimalne doze sildenafili ne smiju preći 25 mg u 48 sati.

Istovremena primjena sa sakvinirom, inhibitorom proteaze HIV-a, inhibitorom CYP3A4, u stabilnom stanju (1200 mg tri puta dnevno) sa sildenafilom (100 mg u jednokratnoj dozi) izazvalo je 140% povišenje C_{max} sildenafili i 210% povišenje AUC sildenafili. Sildenafil nije djelovao na farmakokinetiku sakviniroma

(vidjeti dio 4.2). Za očekivati je da bi jači inhibitori CYP3A4 kao što su ketokonazol i itraconazol mogli imati jače djelovanje.

Kad je jedna doza od 100 mg sildenafil primijenjena s eritromicinom, umjerenim inhibitorom CYP3A4, u stabilnom stanju (500 mg dvaput dnevno 5 dana), došlo je do 182% povišenja u sistemske izloženosti sildenafilu (AUC). Kod normalnih zdravih muškaraca, nije se pokazalo da je došlo do djelovanja na azitromicin (500 mg dnevno kroz tri dana) na AUC, C_{max} , t_{max} , na konstantu brzine eliminacije, ili daljnji poluživot sildenafil ili njegov glavni cirkulirajući metabolit. Cimetidin (800 mg), inhibitor citohroma P450 i nespecifični inhibitor CYP3A4, izazvao je 56% povišenje koncentracija sildenafil u plazmi kad je primjenjivan istovremeno sa sildenafilom (50 mg) kod zdravih dobrovoljaca.

Sok grejpa je slabi inhibitor metabolizma CYP3A4 u zidu crijeva i može izazvati umjereno povišenje nivoa sildenafil u plazmi.

Jednokratne doze antacida (magnezij hidroksid/aluminij hidroksid) nisu imale uticaja na bioraspoloživost sildenafil.

Iako specifična ispitivanja interakcija nisu provedena za sve lijekove, populacijska farmakokinetička analiza nije pokazala nikakav efekat istovremenog korištenja lijekova grupisanih kao inhibitori CYP2C9 na farmakokinetiku sildenafil (kao što su tolbutamid, varfarin, fenitoin), inhibitori CYP2D6 (kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina, triciklični antidepressivi), tiazid i srodni diuretici, diuretici petlje i diuretici za očuvanje kalija), inhibitori enzima za konverziju angiotenzina, blokatori kalcijevih kanala, antagonisti beta adrenergičnih receptora ili induktori metabolizma CYP450 (kao što su rifampicin, barbiturati). U ispitivanju sa zdravim muškim dobrovoljcima, istovremena primjena antagonista endotelina, bosentana (induktor CYP3A4 [umjereni], CYP2C9 i vjerovatno CYP2C19), u stanju dinamičke ravnoteže (125 mg dva puta dnevno) sa sildenafilom u stanju dinamičke ravnoteže (80 mg tri puta na dan), rezultirala je 62,6%-tnim smanjenjem AUC, odnosno 55,4%-tnim smanjenjem C_{max} sildenafil. Zbog toga se kod istovremene primjene jakih CYP3A4 induktora, kao što je rifampicin, očekuju veća smanjenja koncentracije sildenafil u plazmi.

Nikorandil je hibrid aktivatora kanala kalija i nitrata. Zbog sadržaja nitrata, velika je mogućnost da dođe do jakih interakcija sa sildenafilom.

Djelovanje sildenafil na druge lijekove

Ispitivanja in vitro:

Sildenafil je slab inhibitor izoforma 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 citohroma P450 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Uz vršne koncentracije sildenafil u plazmi od približno $1 \mu M$ nakon preporučenih doza, nije vjerovatno da će Viagra promijeniti klirens supstrata tih izoenzima.

Nema podataka o interakciji sildenafil i nespecifičnih inhibitora fosfodiesteraze, kao što su teofilin ili dipiridamol.

Ispitivanja in vivo:

U skladu s poznatim efektima na dušikov oksid/cGMP (vidjeti dio 5.1), sildenafil pojačava hipotenzivni efekat nitrata, zbog čega je istovremena primjena s donorima dušikovog oksida ili nitratima u bilo kojoj formi kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Riociguat: Pretklinička ispitivanja pokazale su aditivan efekat na snižavanje krvnog pritiska kada su se PDE5 inhibitori koristili u kombinaciji s riociguatom. U kliničkim ispitivanjima, dokazano je da riociguat pojačava hipotenzivni efekat PDE5 inhibitora. U ispitivanoj grupi nije dokazan povoljan klinički efekat kombinovane terapije. Istovremena upotreba riociguata s PDE5 inhibitorima, uključujući sildenafil, je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Istovremena primjena sildenafil i alfa blokatora može dovesti do simptomatske hipotenzije kod nekolicine osjetljivih pacijenata, a najčešće se to dogodi unutar 4 sata od primijene doze (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4). U tri specifična ispitivanja interakcije lijekova, alfa blokator doksazosin (4 i 8 mg) i sildenafil (25, 50, 100 mg)

su primjenjeni istovremeno kod pacijenata s benignom hiperplazijom prostate stabiliziranom primjenom doksazosina. U ispitivanoj populaciji zabilježena su dodatna prosječna sniženja krvnog pritiska u ležećem položaju od 7/7 mmHg, 9/5 mmHg i 8/4 mmHg, kao i prosječna sniženja krvnog pritiska u stojećem položaju od 6/6 mmHg, 11/4 mmHg i 4/5 mmHg. Kada su sildenafil i doksazosin primjenjeni istovremeno kod pacijenata stabiliziranih na terapiji doksazosinom, pojava simptomatske posturalne hipotenzije rijetko je prijavljena. Uočene su omaglice i „osjećaj praznine u glavi“, ali ne i sinkopa.

Nisu dokazane nikakve značajne interakcije kad je sildenafil (50 mg) davan istovremeno s tolbutamidom (250 mg) ili varfarinom (40 mg), koji se metaboliziraju pomoću CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) nije uticao na povećanje vremena krvarenja izazvano acetilsalicilnom kiselinom (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nije pojačao hipotenzivno djelovanje alkohola kod zdravih dobrovoljaca sa srednjim vrijednostima maksimalnih nivoa alkohola u krvi od 80 mg/dl.

Posmatrane zajedno, sljedeće vrste antihipertenzivnih lijekova: diuretici, beta blokatori, inhibitori ACE, antagonisti angiotenzina II, antihipertenzivni lijekovi (vazodilatori ili oni s centralnim djelovanjem), blokatori adrenergičkih receptora, blokatori kalcijevih kanala i blokatori alfa adrenergičnih receptora nisu pokazale nikakve razlike u profilu nuspojava kod pacijenata koji su uzimali sildenafil u poređenju s placebom. U jednom ispitivanju specifične interakcije, gdje je sildenafil (100 mg) davan hipertenzivnim pacijentima istovremeno s amlodipinom, došlo je do dodatnoga sniženja sistolnog krvnog pritiska u ležećem položaju od 8 mmHg. Odgovarajuće dodatno sniženje dijastoličkog krvnog pritiska u ležećem položaju iznosilo je 7 mm Hg. Ta dodatna sniženja krvnoga pritiska bila su po veličini slična onima koja su zabilježena kad je sildenafil davan zdravim dobrovoljcima kao monoterapija (vidjeti dio 5.1).

Sildenafil (100 mg) nije djelovao na farmakokinetiku stabilnog stanja inhibitora proteaze HIV-a, sakvinavira i ritonavira, koji su supstrati CYP3A4.

Kod zdravih muških dobrovoljaca, sildenafil je u stanju dinamičke ravnoteže (80 mg tri puta na dan) rezultirao 49,8%-tnim povećanjem AUC bosentana i 42%-tnim povećanjem C_{max} bosentana (125 mg dva puta na dan).

Dodavanje jedne doze sildenafila sakubitrilu/valsartanu u stanju dinamičke ravnoteže kod pacijenata s hipertenzijom povezano je sa značajno većim smanjenjem krvnog pritiska u poređenju sa samostalnom primjenom sakubitrila/valsartana. Stoga je potrebno biti oprezan kada se započinje primjena sildenafila kod pacijenata koji se liječe sakubitrilom/valsartanom.

4.6 Trudnoća i dojenje

Viagra nije indicirana za primjenu kod žena.

Nisu provedene adekvatne i precizno kontrolisane studije kod trudnica ili dojilja.

U reprodukcijским ispitivanjima na štakorima i kunićima nisu nađene nikakve značajnije nuspojave nakon primjene sildenafila peroralnim putem.

Nakon jednostrukih peroralnih doza od 100 mg sildenafila nije zabilježeno nikakvo djelovanje na pokretljivost ili morfologiju spermatozoida kod zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 5.1).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Δ - Trigonik, lijek s mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti, te se prilikom korištenja takvog lijeka zahtjeva oprez kod upravljanja motornim vozilima i mašinama.

Viagra može imati manji uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

Kako su u kliničkim ispitivanjima sildenafilom opisane omaglica i promjene vida, pacijenti trebaju sami, prije upravljanja vozilom ili mašinom, provjeriti kako reaguju na lijek Viagra.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila:

Sigurnosni profil lijeka Viagra zasniiva se na podacima dobivenim od 9570 pacijenata koji su učestvovali u 74 dvostruko slijepa, placebo kontrolisana klinička ispitivanja. Najčešće zabilježene nuspojave u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata liječenih sildenafilom bile su glavobolja, naleti crvenila, dispepsija, nazalna kongestija, omaglica, mučnina, navale vrućine, poremećaji vida, cijanopsija i zamagljen vid.

Neželjene reakcije iz post-marketinških nadgledanja sakupljane su i pokrivaju vremenski period >10 godina. S obzirom da sve nastale neželjene reakcije nisu prijavljivane nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet i nisu uključene u sigurnosnu bazu podataka, učestalost pojave ovih reakcija ne može se sa sigurnošću utvrditi.

Tabelarni prikaz nuspojava

U Tabeli 1 ispod navedene su sve medicinski važne neželjene reakcije koje su se javile tokom kliničkih studija s većom incidencom pojavljivanja nego kod primjene placeba i izlistane su prema sistemskim grupama organa i njihovoj učestalosti pojavljivanja: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), neuobičajene ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) i rijetke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$). U svakoj grupi koja pokazuje učestalost pojave, navedene neželjene reakcije složene su prema ozbiljnosti.

Tabela1: Medicinski važne neželjene reakcije iz kontrolisanih kliničkih studija te medicinski važne neželjene reakcije iz post-marketinškog monitoriranja

Klasifikacija sistema organa	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)
Infekcije i infestacije			Rinitis	
Poremećaji imunog sistema			Preosjetljivost	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Omaglica	Somnolencija, Hipoestezija	Cerebrovaskularni inzult, tranzitorna ishemijska ataka, napadi*, ponavljanje napada*, sinkopa
Poremećaji oka		Vizualni poremećaj percepcije boja**, Poremećaji vida, zamagljeni vid	Poremećaj suzenja očiju***, bol u oku, fotofobija, fotopsija, hiperemija oka, osjećaj svjetline pri gledanju, konjunktivitis	Nearteritična anteriorna ishemijska optička neuropatija (NAION)*, retinalna vaskularna okluzija*, retinalno krvarenje, arteriosklerotska retinopatija, poremećaj mrežnice, glaukom, ispadi vidnog polja, diplopija, smanjena jasnoća vida,

Klasifikacija sistema organa	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $<1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $<1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10000$ i $<1/1000$)
				miopija, astenopija, flotirajuće mutnine staklastog tijela, poremećaj šarenice, midrijaza, svjetlosne aureole, edem oka, oticanje oka, poremećaj oka, konjuktivalna hiperemija, iritacija oka, neuobičajena osjetljivost oka, edem kapka, diskoloracija bjeloočnice
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica, Tinitus	Gluhoća
Srčani poremećaji			Tahikardija, palpitacije	Iznenadna srčana smrt*, infarkt miokarda, ventrikularna aritmija*, fibrilacija atrijska, nestabilna angina
Vaskularni poremećaji		Naleti crvenila, navala vrućine	Hipertenzija, Hipotenzija	
Poremećaji disajnog sistema, prsišta i sredoprsja		Nazalna Kongestija	Epistaksa, sinusna kongestija	Stezanje u grlu, nazalni edem, suhoća nosne sluznice
Poremećaji probavnog sistema		Mučnina, Dispepsija	Gastroezofagealna refluksna bolest, povraćanje, bol u gornjem dijelu abdomena, suha usta	Oralna hipoestezija
Poremećaji kože, potkožnog i mekog tkiva			Osip	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) *, toksična epidermalna nekroliza (TEN) *
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			Mialgija, bol u ekstremitetima	
Bubrežni i poremećaji mokraćnog sistema			Hematurija	
Poremećaji				Penilna hemoragija,

Klasifikacija sistema organa	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $<1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $<1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10000$ i $<1/1000$)
reproduktivnog sistema i dojki				Prijapizam*, hematospermija, produžena erekcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Bol u prsima, umor, osjećaj vrućine	Razdražljivost
Pretrage			Ubrzan rad srca	

*Prijavljeno isključivo nakon stavljanja lijeka u promet

**Vizuelni poremećaj percepcije boja: hloropsija, hromatopsija, cijanopsija, eritropsija i ksantopsija

***Poremećaji suzenja: suho oko, suzni poremećaji i pojačano suzenje

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizika pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizika i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Preoziranje

U ispitivanjima u kojima su učestvovali dobrovoljci s jednostrukom dozom do 800 mg, nuspojave su bile slične onima zabilježenim uz niže doze, ali su se povećavale stope pojavljivanja i težina. Doze od 200 mg nisu rezultirale povećanom efikasnošću, ali se povećala incidencija nuspojava (glavobolja, crvenilo lica, omaglica, dispepsija, nosna kongestija, promijenjeni vid).

U slučajevima preoziranja treba, prema potrebi, primijeniti standardne suportivne mjere. Ne treba očekivati da će bubrežna dijaliza ubrzati klirens, jer se sildenafil uglavnom veže za proteine plazme i ne izlučuje se mokraćom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: urološki preparati; lijekovi koji se primjenjuju u slučaju erektilne disfunkcije. ATC kod: G04B E03.

Mehanizam djelovanja

Sildenafil je peroralna terapija za erektilnu disfunkciju. U prirodnom okruženju, tj. uz seksualnu stimulaciju, obnavlja poremećenu erektilnu disfunkciju povećavajući dotok krvi u penis.

Fiziološki mehanizam odgovoran za erekciju penisa uključuje otpuštanje nitrogen oksida (NO) u *corpus cavernosum* tokom seksualnog stimulisanja. Nitrogen oksid tada aktivira enzim gvanilat ciklazu, što rezultira povišenim nivoima cikličnog gvanozin monofosfata (cGMP), koji izaziva opuštanje glatkih mišića u *corpus cavernosum* i omogućuje dotok krvi.

Sildenafil je snažan i selektivan inhibitor cGMP specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) u *corpus cavernosum*, gdje je PDE5 odgovorna za rastvaranje cGMP. Sildenafil ima periferno djelovanje na erekciju. Sildenafil nema direktno opuštajuće djelovanje na izolirani ljudski *corpus cavernosum*, nego snažno pojačava opuštajuće djelovanje NO na to tkivo. Kad je aktiviran put NO/cGMP, kao što se događa kod seksualne stimulacije, inhibicija PDE5 sildenafilom rezultira povišenim nivoima cGMP u *corpus cavernosum*. Zato je potrebna seksualna stimulacija kako bi sildenafil doveo do željenog korisnog farmakološkog djelovanja.

Farmakodinamički efekti

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da je sildenafil selektivan za PDE5, koja učestvuje u procesu erekcije. Njegovo je djelovanje snažnije na PDE5 nego na druge poznate fosfodiesteraze. Postoji 10-struka selektivnost u odnosu na PDE6 koja učestvuje u fototransdukcijskom prolazu u retini. Kod maksimalnih preporučenih doza, postoji 80-struka selektivnost u odnosu na PDE1, i preko 700-struka u odnosu na PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. Posebno, sildenafil ima višu od 4.000-struku selektivnost za PDE5 u odnosu na PDE3, cAMP-specifičnu izoformu fosfodiesteraze koja učestvuje u kontroli kontraktilnosti srca.

Klinička efikasnost i sigurnost

Dva su klinička ispitivanja bila posebno usmjerena na procjenu vremenskog okvira nakon doziranja, tokom kojeg sildenafil može izazvati erekciju kao odgovor na seksualnu stimulaciju. U ispitivanju pomoću penilne pletizmografije (RigiScan) kod pacijenata na sildenafilu natašte, srednje vrijeme potrebno do nastupa erekcije kod onih koji su je postigli sa 60% ukrućenosti (dovoljno za seksualni odnos) iznosilo je 25 minuta (raspon 12-37 minuta). U odvojenom ispitivanju pomoću RigiScana sildenafil je još mogao izazvati erekciju u odgovoru na seksualnu stimulaciju i 4-5 sati nakon doziranja.

Sildenafil uzrokuje manja i prolazna sniženja krvnoga pritiska koja u većini slučajeva ne prelaze u kliničke pojave. Srednja vrijednost najvećeg sniženja sistolnog krvnog pritiska u ležećem položaju nakon peroralne doze od 100 mg sildenafilu iznosila je 8,4 mmHg. Odgovarajuća promjena dijastolnog krvnog pritiska u ležećem položaju iznosila je 5,5 mmHg. Ta su sniženja krvnog pritiska u skladu s vazodilatacijskim djelovanjem sildenafilu, vjerovatno uslijed povišenih nivoa cGMP u vaskularnim glatkim mišićima. Jednostruke peroralne doze sildenafilu do 100 mg nisu kod zdravih dobrovoljaca izazvale nikakvo klinički značajno djelovanje na EKG.

U ispitivanju hemodinamičkog djelovanja jednokratne doze sildenafilu od 100 mg kod 14 pacijenata s teškom bolešću koronarnih arterija (CAD) (stenozna najmanje jedne koronarne arterije >70%), srednji sistolni i dijastolni krvni pritisak smanjen 7% i 6% redosljedom navođenja u poređenju s osnovnom vrijednošću. Srednji plućni sistolički krvni pritisak smanjen je za 9%. Nije se pokazalo da je sildenafil djelovao na minutni volumen i nije oslabio protok krvi kroz sužene koronarne arterije.

Provedeno je dvostruko slijepo, placebo kontrolisano ispitivanje stresa izazvanog vježbanjem kod 144 pacijenta s erektilnom disfunkcijom i hroničnom stabilnom anginom, koji su redovno uzimali lijekove protiv angine (osim nitrata). Nisu se pokazale klinički značajne razlike u vremenu do nastupa limitirajuće angine za sildenafil u poređenju s placebo.

Kod nekih su osoba otkrivene blaže i prolazne razlike u raspoznavanju boja (plavo/zeleno) korištenjem Farnsworth-Munsellova testa sa 100 boja jedan sat nakon doze od 100 mg, međutim 2 sata nakon doziranja takvoga djelovanja više nije bilo. Pretpostavljeni mehanizam za tu promjenu u raspoznavanju boja povezuje se s inhibicijom PDE6, koja učestvuje u fototransdukcijskoj kaskadi mrežnice. Sildenafil nema nikakvog efekta na oštrinu vida ili kontrastnu osjetljivost. U malom placebo kontrolisanom ispitivanju pacijenata s dokumentovanom makularnom degeneracijom u ranoj dobi (n=9), sildenafil (jednokratna doza, 100 mg) nije pokazao značajne promjene u provedenim vizuelnim testovima (oštrine vida, Amslerove mreže, diskriminacije boja simuliranjem semafora, Humphreyevog perimetra i fotostresa).

Nakon jednostrukih peroralnih doza od 100 mg sildenafilu nije zabilježeno nikakvo djelovanje na pokretljivost ili morfologiju spermija kod zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 4.6).

Dodatni podaci o kliničkim ispitivanjima

U kliničkim ispitivanjima, sildenafil je primijenjen kod više od 8.000 pacijenata u dobi od 19-87 godina. Bile su zastupljene sljedeće grupe pacijenata: starije osobe (19.9%), pacijenti s hipertenzijom (30.9%), šećernom bolesti (20.3%), ishemijskom bolesti srca (5,8%), hiperlipidemijom (19,8%), povredom kičmene moždine (0,6%), depresijom (5,2%), transuretralnom resekcijom prostate (3,7%), radikalnom prostatektomijom (3,3%). Sljedeće grupe nisu bile zastupljene ili su isključene iz kliničkih ispitivanja: pacijenti s operacijom zdjelice, pacijenti nakon radioterapije, pacijenti s teškim bubrežnim ili jetrenim poremećajem te pacijenti s određenim kardiovaskularnim stanjima (vidjeti dio 4.3).

U ispitivanjima s fiksnom dozom postotak pacijenata koji su izvijestili kako im je liječenje popravilo erekciju iznosio je 62% (25 mg), 74% (50 mg) i 82% (100 mg), u poređenju s 25% na placebo. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima stopa prekida liječenja bila je niska i slična onoj za placebo. Sveukupno, u svim ispitivanjima, postotak pacijenata koji su izvijestili o poboljšanju uz sildenafil bio je kako slijedi: psihogena erektilna disfunkcija (84%), miješana erektilna disfunkcija (77%), organska erektilna disfunkcija (68%), starija dob (67%), šećerna bolest (59%), ishemijska bolest srca (69%), hipertenzija (68%), transuretralna resekcija prostate (TURP; 61%), radikalna prostatektomija (43%), povreda kičmene moždine (83%), depresija (75%). Sigurnost primjene i efikasnost sildenafilu održana je u dugotrajnim ispitivanjima.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odrekla se obaveze za dostavljanje rezultata ispitivanja lijeka Viagra u svim podgrupama pedijatrijske populacije za liječenje erektilne disfunkcije (informacije o pedijatrijskoj primjeni (vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Sildenafil se brzo apsorbira. Najviše zabilježene koncentracije u plazmi postižu se za 30 do 120 minuta (medijan 60 minuta) nakon peroralnog doziranja natašte. Srednja apsolutna bioraspodivnost iznosi 41% (opseg 25 - 63%). Nakon peroralnog doziranja sildenafilu, AUC i C_{max} se povećavaju srazmjerno dozi u preporučenom rasponu doziranja (25-100 mg).

Kad se sildenafil uzima uz jelo, stopa apsorpcije se snižava sa srednjom vrijednošću kašnjenja u T_{max} od 60 minuta i srednjom vrijednošću sniženja C_{max} od 29%.

Distribucija

Srednji volumen distribucije u stabilnom stanju (V_d) za sildenafil je 105 l, što pokazuje distribuciju u tkiva. Nakon jednokratne peroralne doze od 100 mg, srednja vrijednost maksimalne ukupne koncentracije sildenafilu u plazmi je otprilike 440 ng/ml (CV 40%). Budući da je otprilike 96% sildenafilu i njegovog glavnog cirkulirajućeg N-dezmetilnog metabolita vezana za proteine plazme, to ima za posljedicu da srednja vrijednost maksimalne slobodne koncentracije u plazmi za sildenafil iznosi 18 ng/ml (38 nM). Vezanje za proteine neovisno je o ukupnim koncentracijama lijeka.

Kod zdravih dobrovoljaca koji su primali sildenafil (jednokratna doza od 100 mg) manje od 0,0002% (prosječno 188 ng) primijenjene doze bilo je prisutno u ejakulatu 90 minuta nakon doziranja.

Biotransformacija

Sildenafil se uglavnom izlučuje pomoću jetrenih mikrosomnih izoenzima CYP3A4 (glavni put) i CYP2C9 (sporedni put). Glavni cirkulirajući metabolit proizlazi iz N-demetilacije sildenafilu. Taj metabolit ima profil selektivnosti za fosfodiesteraze sličan sildenafilu i sposobnost za PDE5 *in vitro* otprilike 50% od one glavnog lijeka. Koncentracije tog metabolita u plazmi iznose otprilike 40% od onih zabilježenih za sildenafil. N-dezmetilni metabolit se dalje metabolizira, uz konačni poluživot od otprilike 4 sata.

Eliminacija

Klirens sildenafilu iz čitavog organizma iznosi 41 l/h uz rezultirajući poluživot konačne faze od 3 do 5 sati. Nakon peroralne ili intravenske primjene, sildenafil se izlučuje u obliku metabolita, većim dijelom stolicom

(otprilike 80% primijenjene peroralne doze), a u manjoj mjeri mokraćom (otprilike 13% primijenjene peroralne doze).

Farmakokinetika kod posebnih grupa pacijenata

Starije osobe

Zdravi dobrovoljci starije dobi (65 i više godina) imaju smanjen klirens sildenafilu, što dovodi do otprilike 90% viših koncentracija sildenafilu i aktivnog N-dezmetilnog metabolita u plazmi u poređenju s onim zabilježenim kod zdravih dobrovoljaca mlađe dobi (od 18 do 45 godina). Zbog razlika u vezanju za proteine plazme povezanih s dobi, odgovarajući je porast koncentracije sildenafilu slobodnog u plazmi iznosio otprilike 40%.

Bubrežna insuficijencija

Kod dobrovoljaca s blagim do umjerenim bubrežnim poremećajem (klirens kreatinina = 30-80 mL/min), farmakokinetika sildenafilu nije se promijenila nakon primjene jednostruke peroralne doze od 50 mg. Srednji AUC i C_{max} za N-dezmetilni metabolit povisili su se za 126% odnosno 73% u poređenju s dobrovoljcima podjednake dobi bez bubrežnog poremećaja. Međutim, zbog visoke individualne varijabilnosti, te razlike nisu bile statistički značajne. Kod dobrovoljaca s teškim bubrežnim poremećajem (klirens kreatinina <30 mL/min), klirens sildenafilu bio je smanjen, što je rezultiralo srednjom vrijednosti porasta AUC i C_{max} od 100%, odnosno 88% u poređenju s dobrovoljcima podjednake dobi bez bubrežnog poremećaja. Zbog toga, vrijednosti AUC i C_{max} za N-dezmetilni metabolit znatno su se povisile, za 200% odnosno 79%.

Jetrena insuficijencija:

Kod dobrovoljaca s blagom do umjerenom jetrenom cirozom (Child-Pugh A i B), klirens sildenafilu bio je smanjen, što je izazvalo porast AUC (84%) i C_{max} (47%) u poređenju s dobrovoljcima podjednake dobi bez jetrenog poremećaja. Farmakokinetika sildenafilu nije ispitivana kod pacijenata s teškim poremećajem jetrene funkcije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Preklinički podaci nisu otkrili bilo kakvu posebnu opasnost za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti primjene, toksičnosti ponavljano doziranja, genotoksičnosti, moguće kancerogenosti i toksičnosti za reprodukciju i razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Jezgra tablete:

mikrokristalična celuloza
kalcij-hidrogenfosfat (bezvodni)
kroskarmeloza-natrij
magnezij-stearat.

Ovojnica tablete:

hipromeloza
titan-dioksid (E171)
laktoza monohidrat
triacetin
indigokarmin aluminij (E132).

6.2 Inkompatibilnosti

Nema.

6.3 Rok upotrebe

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.
Držati tablete u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (kontejnera)

1 (1x1) film tableta u blister pakiranju od PVC/aluminijske folije, u kartonskoj kutiji.
4 (1x4) film tablete u blister pakiranju od PVC/aluminijske folije, u kartonskoj kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač (administrativno sjedište)

BGP Products Operations GmbH,
Turmstrasse 24, 6312 Steinhausen, Švicarska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Fareva Amboise
29 Route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Francuska

Mylan Hungary

Mylan utca 1, Komárom, 2900, Mađarska

Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet

Viatris BH d.o.o.
Kolodvorska 12/3, 71 0000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Δ Viagra, film tableta, 1 x 25mg: 04-07.3-2-1794/22 od 23.8.2023. godine
Δ Viagra, film tableta, 4 x 25mg: 04-07.3-2-1795/22 od 23.8.2023. godine
Δ Viagra, film tableta, 1 x 50mg: 04-07.3-2-1796/22 od 23.8.2023. godine
Δ Viagra, film tableta, 4 x 50mg: 04-07.3-2-1797/22 od 23.8.2023. godine
Δ Viagra, film tableta, 1 x 100mg: 04-07.3-2-1798/22 od 23.8.2023. godine
Δ Viagra, film tableta, 4 x 100mg: 04-07.3-2-1799/22 od 23.8.2023. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

28.08.2024