

1.3.1	Sildenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ΔVIZARSIN 50 mg filmom obložena tableta
ΔVIZARSIN 100 mg filmom obložena tableta
sildenafil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Svaka filmom obložena tableta sadrži 50 mg ili 100 mg sildenafilu u obliku citrata.

Pomoćne supstance: svaka filmom obložena tableta sadrži 4 mg ili 8 mg laktoza hidrata.
Cjeloviti popis pomoćnih supstanci naveden je u tački 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tablete od 50 mg su bijele, duguljaste, s oznakom „50“ na jednoj strani.

Tablete od 100 mg su bijele, duguljaste, s oznakom „100“ na jednoj strani.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Vizarsin je indiciran u liječenju odraslih muškaraca s erektilnom disfunkcijom, odnosno nemogućnošću postizanja ili održavanja penilne erekcije koja je primjerena za uspješan spolni odnos.

Kako bi Vizarsin djelovao, neophodna je seksualna stimulacija.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Primjena kod odraslih

Preporučena doza iznosi 50 mg i uzima se prema potrebi, približno jedan sat prije spolne aktivnosti. S obzirom na učinkovitost i podnošljivost, doza se može povećati do 100 mg ili smanjiti do 25 mg. Najveća preporučena doza je 100 mg, a najveća preporučena učestalost doziranja iznosi jednom na dan. Ako se Vizarsin uzima s hranom, nastup djelovanja može biti odgođen u usporedbi s uzimanjem bez hrane (vidjeti tačku 5.2).

Posebne populacije

Primjena kod starijih

Kod starijih osoba nisu potrebne posebne prilagodbe doziranja (≥65 godina)

Primjena kod bolesnika s poremećajem funkcije bubrega

Preporuke za doziranje opisane pod „Primjena kod odraslih“ se odnose na bolesnike s blagim do umjerenim poremećajem bubrega (klirens kreatinina = 30-80 ml/min).

Kako je klirens sildenafilu smanjen kod bolesnika s teškim bubrežnim poremećajem (klirens kreatinina < 30 ml/min), potrebno je razmotriti primjenu doze od 25 mg. S obzirom na djelotvornost i podnošljivost, doza se može postupno povišiti na 50 mg i sve do 100 mg, ako je potrebno.

Primjena kod bolesnika s poremećajem funkcije jetre

Kako je klirens sildenafilu smanjen kod bolesnika s poremećajem jetre (npr. ciroza), potrebno je razmotriti primjenu doze od 25 mg. S obzirom na djelotvornost i podnošljivost, doza se može postupno povišiti na 50 mg i sve do 100 mg, ako je potrebno.

Primjena kod djece i adolescenata

Vizarsin nije indiciran za primjenu kod osoba mlađih od 18 godina.

Primjena kod bolesnika koji uzimaju druge lijekove

S iznimkom ritonavira, kod kojeg se istovremena primjena sa sildenafilom ne savjetuje (vidjeti tačku 4.4), kod bolesnika koji se istovremeno liječe CYP3A4 inhibitorima potrebno je razmotriti primjenu početne doze od 25 mg (vidjeti tačku 4.5).

1.3.1	Sildenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Kako bi se smanjio potencijal za razvoj posturalne hipotenzije kod bolesnika koji se liječe alfa-blokatorima, bolesnici moraju biti stabilni uz terapiju alfa blokatorima prije početka liječenja sildenafilom. Pored toga, potrebno je razmotriti primjenu početne doze sildenafilu od 25 mg (vidjeti tačke 4.4 i 4.5).

Način primjene

Za oralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci nabrojene u poglavlju 6.1.

U skladu s njegovim poznatim učincima na put nitrogenovog oksida/cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP) (vidjeti tačku 5.1), ustanovljeno je da sildenafil pojačava hipotenzivne učinke nitrata, te je zbog toga kontraindicirana njegova istovremena primjena s donorima nitrogenovog oksida (kao što je amil nitrit) ili nitratima u bilo kojem obliku.

Istovremena primjena PDE5 inhibitora, uključujući sildenafil, s gualatnim stimulatorima ciklaze, kao što je riociguat, kontraindicirana je jer potencijalno može dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5).

Sredstva za liječenje erektilne disfunkcije, uključujući sildenafil, ne smiju koristiti muškarci kojima se spolna aktivnost ne preporučuje (npr. bolesnici s teškim kardiovaskularnim poremećajima kao što su nestabilna angina ili teško zatajenje srca).

Vizarsin je kontraindiciran kod bolesnika koji su izgubili vid na jednom oku zbog ne-arteritične anteriorne ishemične optičke neuropatije (NAION), bez obzira da li je ta epizoda bila u vezi ili ne s prethodnim izlaganjem PDE5 inhibitoru (vidjeti tačku 4.4).

Neškodljivost sildenafilu nije ispitivana u sljedećim podskupinama bolesnika, te je njegova primjena zbog toga kontraindicirana: teško oštećenje jetre, hipotenzija (krvni tlak <90/50 mm Hg), moždani udar ili infarkt miokarda u nedavnoj prošlosti i poznati nasljedni degenerativni poremećaji retine kao što su *retinitis pigmentosa* (manji dio tih bolesnika ima genetske poremećaje retinalnih fosfodiesteraza).

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Prije odluke o farmakološkom liječenju, neophodno je uzeti medicinsku anamnezu i učiniti fizikalni pregled radi dijagnoze erektilne disfunkcije i određivanja mogućih uzroka koji su u podlozi.

Kardiovaskularni faktori rizika

Prije početka bilo koje terapije za erektilnu disfunkciju, ljekari moraju uzeti u obzir kardiovaskularni status svojih bolesnika, jer postoji određeni stepen rizika za srce koji je povezan sa spolnom aktivnošću. Sildenafil ima vazodilatatorne osobine, što rezultira blagim i prolaznim sniženjem krvnog pritiska (vidjeti tačku 5.1). Prije propisivanja sildenafilu, ljekari moraju brižljivo razmotriti mogu li takvi vazodilatatorni učinci štetno uticati na njihove bolesnike s određenim stanjima u podlozi, posebno u kombinaciji sa spolnom aktivnošću. Bolesnici s povećanom osjetljivošću na vazodilatatore uključuju one s opstrukcijom izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. aortna stenoza, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija), ili bolesnike s rijetkim sindromom multiple sistemske atrofije koja se manifestira teškim poremećajem kontrole krvnog pritiska.

Sildenafil pojačava hipotenzivne učinke nitrata (vidjeti tačku 4.3).

Ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, nestabilnu anginu, iznenadnu srčanu smrt, ventrikularnu aritmiju, cerebrovaskularno krvarenje, tranzitornu ishemičnu ataku, hipertenziju i hipotenziju bili su prijavljeni u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, kao vremenski povezani s primjenom sildenafilu. Većina, ali ne svi od ovih bolesnika, je imala već od ranije prisutne kardiovaskularne faktore rizika. Za mnoge događaje je prijavljeno da su nastupili za vrijeme ili ubrzo nakon spolnog odnosa, a za nekolicinu da su nastali ubrzo nakon primjene sildenafilu bez spolne aktivnosti. Nije moguće odrediti da li su ti događaji povezani direktno s tim ili s drugim činiteljima.

Prijapizam

Sredstva za liječenje erektilne disfunkcije, uključujući sildenafil, treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s anatomskom deformacijom penisa (kao što su angulacija, kavernoza fibroza ili Peyronijeva bolest), ili kod

1.3.1	Sildenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

bolesnika koji imaju stanja koja ih mogu predisponirati za priapizam (kao što su anemija srpastih stanica, multipli mijelom ili leukemija).

Tokom postmarketinškog iskustva sa sildenafilom prijavljena je produžena erekcija i priapizam. U slučaju erekcije koja traje duže od 4 sata, bolesnici trebaju zatražiti hitnu medicinsku pomoć. Ako se priapizam ne liječi odmah, može doći do oštećenja tkiva penisa i trajnog gubitka potencije.

Istovremena primjena drugih PDE5-inhibitora i druga liječenja erektilne disfunkcije

Neškodljivost i učinkovitost kombinacija sildenafil s drugim PDE5-inhibitorima i drugim liječenjima pulmonalne arterijske hipertenzije (PAH) koja obuhvaćaju sildenafil ili drugim treatmentima za erektilnu disfunkciju nije ispitivana. Zbog toga se primjena takvih kombinacija ne preporučuje.

Učinci na vid

Slučajevi defekata vida zbog uzimanja sildenafil i drugih PDE5-inhibitora prijavljeni su spontano (vidjeti dio 4.8). Slučajevi nearterijske prednje ishemičke optičke neuropatije, rijetkog stanja, prijavljeni su spontano i u jednoj opservacijskom ispitivanju u vezi s uzimanjem sildenafil i drugih PDE5-inhibitora (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima treba savjetovati da u slučaju bilo kakvog naglog defekta u vidu prestanu uzimati Vizarsin i posavjetuju se s ljekarom (vidjeti dio 4.3).

Istovremena primjena s ritonavinom

Istovremena primjena sildenafil s ritonavinom se ne preporučuje (vidjeti tačku 4.5).

Istovremena primjena s alfa-blokatorima

Prilikom primjene sildenafil kod bolesnika koji uzimaju alfa-blokator savjetuje se oprez, jer istovremena primjena može dovesti do simptomatske hipotenzije kod manjeg broja osjetljivih osoba (vidjeti tačku 4.5). Do toga će najvjerojatnije doći unutar 4 sata nakon primjene sildenafil. Kako bi se smanjila vjerojatnost za razvoj posturalne hipotenzije, bolesnici moraju biti hemodinamski stabilni uz terapiju alfa-blokatorom, prije početka liječenja sildenafilom. Potrebno je razmisliti o započinjanju liječenja sa sildenafilom u dozi od 25 mg (vidjeti tačku 4.2). Pored toga, ljekari trebaju savjetovati bolesnike o tome što učiniti u slučaju pojave simptoma posturalne hipotenzije.

Učinak na krvarenje

Ispitivanja s ljudskim trombocitima pokazuju da sildenafil pojačava antiagregacijski učinak natrijevog nitroprusida *in vitro*. Nema informacija o sigurnosti primjene sildenafil kod bolesnika s poremećajima zgrušavanja ili aktivnim peptičnim ulkusom. Zbog toga sildenafil treba primjenjivati kod takvih bolesnika samo nakon brižljive procjene koristi i rizika.

Vizarsin sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, Lapp laktaza deficijencijom ili gluukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

Žene

Vizarsin nije indiciran za primjenu kod žena.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Učinci drugih lijekova na sildenafil

In vitro studije

Metabolizam sildenafil je većim dijelom posredovan citohromom P450 (CYP) izoforme 3A4 (glavni put) i 2C9 (sporedni put). Zbog toga inhibitori tih izoenzima mogu smanjiti klirens sildenafil, a induktori tih izoenzima mogu povećati klirens sildenafil.

In vivo studije

Populacijska farmakokinetička analiza podataka iz kliničkog ispitivanja pokazuje smanjenje klirensa sildenafil kada se primjenjuje istovremeno s CYP3A4 inhibitorima (kao što su ketokonazol, eritromicin, cimetidin).

Iako kod tih bolesnika nije opažena povećana incidencija štetnih događaja, kod istovremene primjene sildenafil s CYP3A4 inhibitorima potrebno je razmotriti primjenu početne doze od 25 mg.

Istovremena primjena inhibitora HIV proteaze ritonavira, koji je jaki P450 inhibitor, u ravnotežnom stanju (500 mg dva puta dnevno) sa sildenafilom (100 mg u jednoj dozi) rezultirala je 300% (4 puta) porastom C_{max} sildenafil i 1000% (11 puta) porastom AUC sildenafil u plazmi. Kod 24 sata, razine sildenafil u plazmi bile

1.3.1	Sildenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

su još uvijek približno 200 ng/ml, u usporedbi s približno 5 ng/ml kada se sildenafil davao samostalno. To je u skladu s izraženim učincima ritonavira na široki spektar supstrata P450. Sildenafil nije imao učinka na farmakokinetiku ritonavira. S obzirom na te farmakokinetičke rezultate, istovremena primjena sildenafilu s ritonavir se ne preporučuje (vidjeti tačku 4.4), te ni u kom slučaju maksimalna doza sildenafilu ne smije premašiti 25 mg unutar 48 sati.

Istovremena primjena inhibitora HIV proteaze sakvinavira, inhibitora CYP3A4, u ravnotežnom stanju (1200 mg tri puta dnevno) sa sildenafilom (100 mg u jednoj dozi) rezultirala je 140% porastom C_{max} sildenafilu i 210% porastom AUC sildenafilu. Sildenafil nije imao učinka na farmakokinetiku sakvinavira (vidjeti tačku 4.2). Očekuje se da bi jači CYP3A4 inhibitori kao što su ketokonazol i itrakonazol imali još veće učinke.

Kod primjene pojedinačne doze od 100 mg sildenafilu s eritromicinom, umjerenim CYP3A4 inhibitorom, u ravnotežnom stanju (500 mg dva puta dnevno tokom 5 dana), uočen je 182% porast sustavne izloženosti sildenafilu (AUC). Kod normalnih, zdravih muških dobrovoljaca, nije bilo dokaza za uticaj azitromicina (500 mg dnevno tijekom 3 dana) na AUC, C_{max} , T_{max} , konstantu brzine eliminacije, ili poluvrijeme sildenafilu ili njegovog glavnog cirkulirajućeg metabolita. Cimetidin (800 mg), inhibitor citokroma P450 i nespecifični CYP3A4 inhibitor, uzrokovao je 56% porast koncentracija sildenafilu u plazmi kada se primjenjivao zajedno sa sildenafilom (50 mg) kod zdravih dobrovoljaca.

Sok od grejfruta je slabi inhibitor CYP3A4 uključenog u metabolizam u stjenci crijeva i može izazvati umjereni porast razina sildenafilu u plazmi.

Pojedinačne doze antacida (magnezijev hidroksid/aluminijev hidroksid) nisu uticale na bioraspoloživost sildenafilu.

Iako specifične interakcijske studije nisu provedene za sve lijekove, populacijska farmakokinetička analiza nije ukazala na djelovanje konkomitantnih lijekova na farmakokinetiku sildenafilu, grupiranih kao CYP2C9 inhibitori (kao što su tolbutamid, varfarin, fenitoin), CYP2D6 inhibitori (kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, triciklični antidepresivi), tiazid i srodni diuretici, diuretici petlje i oni koji štede kalij, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, blokatori kalcijevih kanala, antagonisti beta-adrenoreceptora ili induktori CYP450 metabolizma (kao što su rifampicin, barbiturati). U ispitivanju na zdravim muškim dobrovoljcima, istovremena primjena endotelinskog antagonista bosentana, (induktor CYP4A [umjereni], CYP2C9 i moguće CYP2C19) kod dinamičke ravnoteže (125 mg dvaput na dan) sa sildenafilom kod dinamičke ravnoteže (80 mg tri puta na dan), dovelo je do smanjenja AUC sildenafilu za 62,6 % i smanjenja C_{max} sildenafilu za 55,4 %. Zato je očekivano da istovremena primjena jakih induktora CYP3A4, kao što je rifampin, uzrokuje veće smanjenje plazmatske koncentracije sildenafilu.

Nikorandil je hibrid aktivatora kalijevih kanala i nitrata. Zbog svoje nitratne komponente ima potencijal za ozbiljne interakcije sa sildenafilom.

Učinci sildenafilu na druge lijekove

In vitro studije

Sildenafil je slabi inhibitor citokroma P450 izoformi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). S obzirom da su nakon preporučenih doza maksimalne koncentracije sildenafilu u plazmi približno $1 \mu M$, nije vjerojatno da će Vizarsin promijeniti klirens supstrata tih izoenzima.

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

In vivo studije

U skladu s njegovim poznatim učincima na put nitrogenovog oksida /cGMP (vidjeti tačku 5.1), sildenafil je pokazao potencijaciju hipotenzivnih učinaka nitrata, te je zbog toga kontraindicirana njegova istovremena primjena s donorima nitrogenovog oksida ili nitratima u bilo kojem obliku (vidjeti tačku 4.3).

Riociguat: Predklinička ispitivanja pokazala su aditivni sustavni učinak snižavanja krvnog pritiska kada su inhibitori PDE5 kombinirani s riociguatom. U kliničkim studijama pokazalo se da riociguat pojačava hipotenzivne učinke PDE5 inhibitora. Nije bilo dokaza o povoljnom kliničkom učinku kombinacije u ispitivanoj populaciji. Istovremena primjena riociguata s PDE5 inhibitorima, uključujući sildenafil, kontraindicirana je (vidjeti dio 4.3).

1.3.1	Sildenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Istovremena primjena sildenafilu kod bolesnika koji primaju terapiju alfa-blokatorom može dovesti do simptomatske hipotenzije kod manjeg broja osjetljivih osoba. Vjerojatnost za to je najveća unutar 4 sata nakon doziranja sildenafilu (vidjeti tačke 4.2 i 4.4). U tri specifične interakcijske studije lijek-lijek, alfa-blokator doksazosin (4 mg i 8 mg) i sildenafil (25 mg, 50 mg, ili 100 mg) primijenjeni su simultano kod bolesnika s benignom hiperplazijom prostate (BPH) stabiliziranoj terapijom doksazosinom. U tim studijskim populacijama, opaženo je srednje dodatno smanjenje krvnog pritiska u ležećem položaju od 7/7 mmHg, 9/5 mmHg i 8/4 mmHg, te srednje dodatno smanjenje krvnog pritiska u stojećem položaju od 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, i 4/5 mmHg. Kada su sildenafil i doksazosin simultano davani bolesnicima stabiliziranim terapijom doksazosinom, zabilježena su rijetki izvještaji o bolesnicima koji su imali simptomatsku posturalnu hipotenziju. Ti izvještaji su uključivala omaglicu i nesvjesticu, ali ne sinkopu.

Nisu zabilježene značajne interakcije kod istovremene primjene sildenafilu (50 mg) s tolbutamidom (250 mg) ili varfarinom (40 mg), lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) nije potencirao produženje vremena krvarenja, izazvano acetyl salicilnom kiselinom (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nije potencirao hipotenzivne učinke alkohola kod zdravih dobrovoljaca sa srednjim maksimalnim razinama alkohola u krvi od 80 mg/dl.

Zbirno gledano sljedeće grupe antihipertenzivnih lijekova: diuretici, beta-blokatori, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzina II, antihipertenzivni lijekovi (vazodilatatori i onih sa centralnim djelovanjem), blokatori adrenergičkog neurona, blokatori kalcijevih kanala i blokatori alfa-adrenoceptora, nisu pokazali razlike u profilu neželjenih dejstava kod bolesnika koji uzimaju sildenafil u usporedbi s terapijom placebom. U specifičnoj interakcijskoj studiji, gdje je sildenafil (100 mg) primjenjivan istovremeno s amlodipinom kod hipertenzivnih bolesnika, opaženo je dodatno sniženje sistoličkog krvnog pritiska u ležećem položaju od 8 mmHg. Odgovarajuće dodatno sniženje dijastoličkog krvnog pritiska u ležećem položaju iznosilo je 7 mmHg. Ova dodatna sniženja krvnog pritiska bila su po veličini slična onima koja su opažena kod samostalne primjene sildenafilu zdravim dobrovoljcima (vidjeti tačku 5.1).

Sildenafil (100 mg) nije uticao na farmakokinetiku ravnotežnog stanja inhibitora HIV proteaze, sakvinavira i ritonavira, koji su CYP3A4 supstrati.

Kod zdravih muških dobrovoljaca, sildenafil u stanju dinamičke ravnoteže (80 mg tri puta na dan) dovodi do povećanja AUC bosentana za 49,8 % te povećanja C_{max} bosentana za 42 % (125 mg dva puta na dan).

Dodavanje jednokratne doze sildenafilu sakubitrilu/valsartanu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s hipertenzijom bilo je povezano sa značajno većim smanjenjem krvnog pritiska, u usporedbi s primjenom samo sakubitrila/valsartana. Stoga je nužan oprez kada se započne liječenje sildenafilom u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom.

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Vizarsin nije indiciran za primjenu kod žena.

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja na trudnim ženama i dojiljama.

Nakon oralne primjene sildenafilu u reprodukcijским studijama kod štakora i zečeva nisu opaženi relevantni štetni učinci.

Nije primijećen učinak na pokretljivost i morfologiju spermija nakon jednokratne oralne doze od 100 mg sildenafilu kod zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 5.1).

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

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

Ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama nisu provedena.

Budući da su omaglica i poremećaji vida prijavljeni u kliničkim ispitivanjima sa sildenafilom, bolesnici moraju uzeti u obzir način na koji oni reaguju na Vizarsin, prije upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

1.3.1	Sildenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

4.8. Nuspojave

Sažetak profila neškodljivosti

Profil neškodljivosti sildenafil temelji se na 74 dvostruko slijepih, placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja kojima su obuhvaćena 9570 bolesnika. U kliničkim ispitivanjima najčešće prijavljene nuspojave među bolesnicima liječenih sildenafilom bile su glavobolja, navala crvenila, dispepsija, začepljenost nosa, omaglica, mučnina, navala vrućice, poremećaj vida, cijanopsia i замуćen vid.

Nuspojave iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet prikupljene su u razdoblju procijenjenom na više od 10 godina. S obzirom da sve nuspojave nisu prijavljene nositelju odobrenja i nisu uključene u bazu podataka o sigurnosti primjene lijeka, učestalost tih pojava nije moguće pouzdano odrediti.

Tablični prikaz nuspojava

U sljedećoj tablici navedene su sve medicinski značajne nuspojave, koja su se javile u kliničkim ispitivanjima s incidencijom većom nego kod placeba, razvrstane prema organskim sistemima i frekvenciji (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 $< 1/1000$)).

Unutar svake frekvencijske skupine, nuspojave su prikazane prema ozbiljnosti, silaznim redoslijedom.

Tablica 1: Medicinski značajne nuspojave prijavljene s incidencijom većom nego kod placeba u kontroliranim kliničkim ispitivanjima i medicinski značajne nuspojave prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

Organski sistem	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 imunološkog sistema			preosjetljivost	
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	omaglica	somnolencija, hipoestezija	cerebrovaskularni akcident, prolazni ishemijski udar, napadaj*, ponovni napadaj*, sinkopa
Poremećaji oka		vizualni poremećaji percepcije boja** smetnje vida, zamagljen vid	poremećaji lakrimacije***, bol u oku, fotofobija, fotopsija, očna hiperemija, osjetljivost na svjetlo, konjunktivitis	nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija (NAION)*, retinalna vaskularna okluzija*, retinalna hemoragija, aterosklerotična retinopatija, poremećaji mrežnice, glaukom, ispadi vidnog polja, diplopija, smanjena oštrina vida, miopija, astenopija flotirajuće mutnine staklastog tijela, poremećaj šarenice, midrijaza, svjetlosne aureole, očni edem, oticanje oka, poremećaj oka, konjunktivalna hiperemija, iritacija

1.3.1	Sildenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

				oka, nenormalne senzacije u oku, edem oćnog kapka, diskoloracija bjelooćnice
Poremećaji uha i labirinta			vrtoĝlavica, tinnitus	gluhoća
Srćani poremećaji			tahikardija, palpitacije	nagla srćana smrt*, infarkt miokarda, ventrikularna aritmija*, fibrilacija atriya, nestabilna angina
Vaskularni poremećaji		navala crvenila, navala vrućine	hipertenzija, hipotenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		kongestija nosa	epistaksa, kongestija sinusa	stezanje u grlu, edem nosa, suhoća nosne sluznice
Gastrointestinalni poremećaji		mućnina, dispepsija	gastroezofagealna refluksna bolest, povraćanje, bol u gornjem dijelu abdomena, suha usta	oralna hipoestezija
Poremećaji koće i potkoćnog tkiva			osip	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)*, toksićna epidermalna nekroliza (TEN)*
Poremećaji mišićno-koćtanog sistema i vezivnog tkiva			mialgija, bol u ekstremitetima	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			hematurija	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				penilna hemoragija, priyapizam*, hematospermija, produćena erekcija
Opšti poremećaji i uslovi na mjestu primjene			bol u prsima, umor, osjećaj topline	razdraćljivost
Pretrage			povećana srćana frekvencija	

*Prijavljeno iskljućivo tokom postmarketinškog praćenja

**Vizualni poremećaj percepcije boja: kloropsija, kromatopsija, cijanopsija, eritropsija i ksantopsija

***Poremećaji suzenja: suho oko, poremećaji suzenja i pojaćano suzenje

Prijavljivanje sumnje na nećeljena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na nećeljena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike vaćnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na nećeljena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih strućnjaka se traći da prijave svaku sumnju na nećeljeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se moće dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu nećeljenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj viće informacija moćete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na nećeljena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se moće dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine,

1.3.1	Sildenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

U ispitivanjima s pojedinačnom dozom kod dobrovoljaca pri dozama do 800 mg, nuspojave su bile slična onima opaženim pri nižim dozama, međutim incidencija i težina su bile povećane. Doze od 200 mg nisu rezultirale povećanom efikasnošću, već je porasla incidencija nuspojava (glavobolja, crvenilo, omaglica, dispepsija, nazalna kongestija, poremećaj vida).

Postupanje

U slučajevima predoziranja, neophodno je primijeniti standardne suportivne mjere. Ne očekuje se da bi renalna dijaliza ubrzala klirens, jer je sildenafil u velikoj mjeri vezan na proteine plazme i urinom se ne eliminira.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji se koriste kod erekcijske disfunkcije. ATC kod: G04BE03.

Mehanizam djelovanja

Sildenafil predstavlja oralnu terapiju za erekcijsku disfunkciju. U prirodnim uslovima, t.j. uz seksualnu stimulaciju, on ponovno uspostavlja narušenu erekcijsku funkciju povećavajući dotok krvi u penis.

Fiziološki mehanizam odgovoran za erekciju penisa uključuje otpuštanje nitrogenovog oksida (NO) u korpus kavernozumu tokom seksualne stimulacije. Nitrogenov oksid nakon toga aktivira enzim gvanilat ciklazu, što rezultira porastom razina cikličnog gvanozin monofosfata (cGMP), što dovodi do relaksacije glatkih mišića u korpus kavernozumu omogućavajući dotok krvi.

Sildenafil je jak i selektivan inhibitor cGMP specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) u korpus kavernozumu, gdje je PDE5 odgovorna za razgradnju cGMP. Sildenafil ima periferno mjesto djelovanja na erekciju. Sildenafil nema izravni relaksirajući uticaj na izolirani ljudski korpus kavernozum, ali izrazito pojačava relaksirajući uticaj NO na to tkivo. Kada je NO/cGMP put aktiviran, što se događa uz seksualnu stimulaciju, inhibicija PDE5 sildenafilom rezultira povećanim vrijednostima cGMP u korpus kavernozumu. Zbog toga je seksualna stimulacija neophodna, kako bi sildenafil manifestirao svoje željene povoljne farmakološke uticaje.

Farmakodinamski učinci

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da je sildenafil selektivan za PDE5, koja je uključena u proces erekcije. Njegov učinak je jači na PDE5 nego na druge poznate fosfodiesteraze. Prisutna je 10 puta veća selektivnost u usporedbi s PDE6 koja je uključena u fototransdukcijski put u retini. Kod maksimalne preporučene doze, prisutna je 80 puta veća selektivnost u usporedbi s PDE1, te preko 700 puta veća u usporedbi s PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. Pored toga, sildenafil ima preko 4000 puta veću selektivnost za PDE5 u usporedbi s PDE3, cAMP-specifičnom izoformom fosfodiesteraze uključenom u kontrolu srčane kontraktilnosti.

Klinička djelotvornost i neškodljivost

Dvije kliničke studije su posebno dizajnirane kako bi se procijenio vremenski okvir nakon doziranja tokom kojeg bi sildenafil mogao dovesti do erekcije u odgovoru na seksualnu stimulaciju. Ispitivanjem pomoću penilne pletizmografije (RigiScan) kod bolesnika na tašte, srednja vrijednost vremena do pojave za one koji su postigli erekcije od 60% rigiditeta (dovoljno za spolni odnos) iznosila je 25 minuta (raspon 12–37 minuta) za sildenafil. U odvojenoj RigiScan studiji, sildenafil je još uvijek bio u mogućnosti da dovede do erekcije u odgovoru na seksualnu stimulaciju 4–5 sati nakon doziranja.

Sildenafil uzrokuje blago i prolazno smanjenje krvnog pritiska koje u većini slučajeva ne dovodi do kliničkih uticaja. Srednje maksimalno smanjenje sistoličkog krvnog pritiska u ležećem položaju nakon oralnog doziranja sildenafilom od 100 mg iznosilo je 8,4 mmHg. Odgovarajuća promjena dijastoličkog krvnog pritiska u ležećem položaju iznosila je 5,5 mmHg. Navedena sniženja krvnog pritiska su u skladu s vazodilatatornim uticajima sildenafilom, vjerovatno zbog povišenih vrijednosti cGMP u glatkim mišićima krvnih žila. Pojedinačne oralne doze sildenafilom do 100 mg kod zdravih dobrovoljaca nisu dovele do klinički značajnih uticaja na EKG.

U ispitivanju hemodinamskih uticaja pojedinačne oralne doze sildenafilom od 100 mg kod 14 bolesnika s teškom bolesti koronarnih arterija (coronary artery disease/CAD) (> 70% stenoza barem jedne koronarne

1.3.1	Sildenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

arterije), srednji sistolički i dijastolički krvni pritisak u mirovanju su se smanjili za 7%, odnosno 6% u usporedbi s početnim stanjem. Srednji pulmonalni sistolički krvni pritisak se smanjio za 9%. Sildenafil nije pokazao uticaje na minutni volumen srca, te nije narušio protok krvi kroz stenozirane koronarne arterije.

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju s vježbom u naporu ocijenjeno je 144 bolesnika s erektilnom disfunkcijom i hroničnom stabilnom anginom, koji su redovito primali antianginalne lijekove (uz izuzeće nitrata). Rezultati ispitivanja nisu pokazali klinički značajne razlike između sildenafili i placeba u vremenu do smanjivanja angine.

Blage i prolazne razlike u diskriminaciji boja (plava/zelena) opažene su kod pojedinih ispitanika uz primjenu Farnsworth-Munsell 100 hue testa 1 sata nakon doze od 100 mg, bez uticaja vidljivog nakon 2 sata poslije doze. Pretpostavljeni mehanizam za ovu promjenu u razlikovanju boje povezan je s inhibicijom PDE6, koja je uključena u fototransdukcijsku kaskadu retine. Sildenafil nema uticaja na oštrinu vida ili osjetljivost na kontrast. U maloj placebom kontroliranoj studiji kod bolesnika s dokumentiranom ranom makularnom degeneracijom povezanom s dobi (n=9), sildenafil (pojedinačna doza, 100 mg) nije prikazao značajne promjene u provedenim testovima vida (oštrina vida, Amslerova mreža, diskriminacija boja/simulated traffic light, Humphreyev perimetar i fotostres).

Nakon pojedinačnih oralnih doza sildenafili od 100 mg kod zdravih dobrovoljaca nije bilo uticaja na motilitet ili morfologiju spermija (vidjeti dio 4.6).

Dodatne informacije o kliničkim ispitivanjima

U kliničkim ispitivanjima, sildenafil je primijenjen kod više od 8000 bolesnika u dobi 19–87. Zastupljene su sljedeće skupine bolesnika: stariji (19,9%), bolesnici s hipertenzijom (30,9%), dijabetes melitusom (20,3%), ishemičnom bolesti srca (5,8%), hiperlipidemijom (19,8%), ozljedom leđne moždine (0,6%), depresijom (5,2%), transuretralnom resekcijom prostate (3,7%), radikalnom prostatektomijom (3,3%). Sljedeće skupine nisu odgovarajuće zastupljene ili su isključene iz kliničkih ispitivanja: bolesnici s operacijom u području zdjelice, bolesnici nakon radioterapije, bolesnici s teškim poremećajem bubrega ili jetre i bolesnici s određenim kardiovaskularnim stanjima (vidjeti tačku 4.3).

U ispitivanjima s fiksnom dozom, udjeli bolesnika koji su prijavili da im je liječenje poboljšalo erekciju iznosili su 62% (25 mg), 74% (50 mg) i 82% (100 mg) u usporedbi s 25% kod placeba. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, broj odustalih zbog sildenafili bio je nizak i sličan placebo.

Uzimajući u obzir sva ispitivanja, udio bolesnika koji su prijavili poboljšanje uz sildenafili iznosio je kako slijedi: psihogena erektilna disfunkcija (84%), mješovita erektilna disfunkcija (77%), organska erektilna disfunkcija (68%), stariji (67%), dijabetes melitus (59%), ishemična bolest srca (69%), hipertenzija (68%), TURP (61%), radikalna prostatektomija (43%), ozljeda leđne moždine (83%), depresija (75%). Neškodljivost i učinkovitost sildenafili je održana u dugotrajnim studijama.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Apsorpcija

Sildenafil se brzo apsorbira. Maksimalne koncentracije opažene u plazmi postižu se unutar 30 do 120 minuta (medijana 60 minuta) od oralnog doziranja na tašte. Srednja apsolutna oralna bioraspoloživost iznosi 41% (raspon 25–63%). Nakon oralnog doziranja sildenafili AUC i C_{max} rastu proporcionalno s dozom u preporučenom rasponu doze (25–100 mg).

Prilikom uzimanja sildenafili s hranom, brzina apsorpcije je smanjena sa srednjim kašnjenjem u T_{max} od 60 minuta i srednjim smanjenjem C_{max} od 29%.

Distribucija

Srednji volumen distribucije u ravnotežnom stanju (V_d) za sildenafili iznosi 105 l, što ukazuje na distribuciju u tkiva. Nakon pojedinačne oralne doze od 100 mg, srednja maksimalna ukupna koncentracija sildenafili u plazmi iznosi približno 440 ng/ml (CV 40%). S obzirom da je sildenafili (i njegov glavni cirkulirajući N-dezmetil metabolit) 96% vezan na proteine u plazmi, to rezultira srednjom maksimalnom koncentracijom slobodnog sildenafili u plazmi od 18 ng/ml (38 nM). Vezanje na proteine ne ovisi o ukupnim koncentracijama lijeka.

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

1.3.1	Sildenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Metabolizam

Sildenafil se uglavnom odstranjuje putem mikrosomalnih izoenzima jetre CYP3A4 (glavni put) i CYP2C9 (sporedni put). Glavni cirkulirajući metabolit nastaje N-demetilacijom sildenafilu. Navedeni metabolit posjeduje profil selektivnosti za fosfodiesterazu koji je sličan sildenafilu, te *in vitro* djelovanje na PDE5 koje iznosi približno 50% od onog za ishodišni lijek. Koncentracije tog metabolita u plazmi iznose približno 40% od koncentracija opaženih za sildenafil. N-dezmetil metabolit se dalje metabolizira, s terminalnim poluvremenom od približno 4 sata.

Eliminacija

Ukupni tjelesni klirens sildenafilu iznosi 41 l/h s rezultirajućim poluvremenom terminalne faze od 3–5 sati. Nakon bilo oralne ili intravenske primjene, sildenafil se izlučuje u obliku metabolita, uglavnom stolicom (približno 80% primijenjene oralne doze) i u manjoj mjeri mokraćom (približno 13% primijenjene oralne doze).

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Stariji

Zdravi stariji dobrovoljci (65 godina ili stariji) su imali smanjeni klirens sildenafilu, što je rezultiralo približno 90% višim koncentracijama sildenafilu i aktivnog N-dezmetil metabolita u plazmi u usporedbi s koncentracijama opaženim kod zdravih mladih dobrovoljaca (18–45 godina). Zbog dobrih razlika u vezanju na proteine plazme, odgovarajući porast koncentracija slobodnog sildenafilu u plazmi iznosio je približno 40%.

Insuficijencija bubrega

Kod dobrovoljaca s blagim do umjerenim poremećajem bubrega (klirens kreatinina = 30–80 ml/min), nakon uzimanja pojedinačne oralne doze od 50 mg nije bilo promjena u farmakokinetici sildenafilu. Srednja AUC i C_{max} N-dezmetil metabolita porasla je up to 126% odnosno up to 73%, u usporedbi s dobrovoljcima odgovarajućim po dobi, bez poremećaja bubrega. Međutim, zbog visoke varijabilnosti između ispitanika, te razlike nisu bile statistički značajne. Kod dobrovoljaca s teškim poremećajem bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min), klirens sildenafilu bio je snižen, što je rezultiralo srednjim porastom AUC i C_{max} od 100%, odnosno 88% u usporedbi s dobrovoljcima odgovarajućim po dobi bez poremećaja bubrega. Pored toga, vrijednosti AUC i C_{max} N-dezmetil metabolita su bile značajno povećane, 200% odnosno 79%.

Insuficijencija jetre

Kod dobrovoljaca s blagom do umjerenom cirozom jetre (Child-Pugh A i B) klirens sildenafilu bio je snižen, što je rezultiralo porastom AUC (84%) i C_{max} (47%) u usporedbi s dobrovoljcima odgovarajućim po dobi bez poremećaja jetre. Farmakokinetika sildenafilu kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitivana.

5.3. Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka

Neklinički podaci nisu ukazali na posebne rizike za ljude temeljem konvencionalnih ispitivanja farmakologije neškodljivosti, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i toksičnosti po reprodukciju i razvoj. and development..

6. FARMACEUTSKE POJEDINOSTI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgra

Celuloza, mikrokristalična
Kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
Karmelozanatrij, umrežena
Hipromeloza
Magnezijev stearat

Film obloga

Hipromeloza
Laktoza hidrat
Titanijev dioksid (E171)
Triacetin

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

1.3.1	Sildenafil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

6.3. Rok upotrebe

5 godine

6.4. Posebna upozorenja koja se odnose na čuvanje lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Blister (PVC//Al): 1 filmom obložena tableta

Perforirani blister (PVC//Al): 4 filmom obložene tablete

6.6. Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnog materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

KRKA tovarna zdravil d.d.,

Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo

Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

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

Vizarsin, filmom obložena tableta, 1 x 50 mg: 04-07.3-2-11077/19 od 21.08.2020.

Vizarsin, filmom obložena tableta, 4 x 50 mg: 04-07.3-2-11078/19 od 21.08.2020.

Vizarsin, filmom obložena tableta, 1 x 100 mg: 04-07.3-2-11079/19 od 21.08.2020.

Vizarsin, filmom obložena tableta, 4 x 100 mg: 04-07.3-2-11080/19 od 21.08.2020.