

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

**Viagra<sup>®</sup>, 25 mg, film tablete**  
**Viagra<sup>®</sup>, 50 mg, film tablete**  
**Viagra<sup>®</sup>, 100 mg, film tablete**

INN: sildenafil

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna film tableta od 25 mg sadrži 25 mg sildenafil (u obliku sildenafil-citrata).  
Jedna film tableta od 50 mg sadrži 50 mg sildenafil (u obliku sildenafil-citrata).  
Jedna film tableta od 100 mg sadrži 100 mg sildenafil (u obliku sildenafil-citrata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta od 25 mg sadrži 0,834 mg laktoze, monohidrat.  
Jedna film tableta od 50 mg sadrži 1,667 mg laktoze, monohidrat.  
Jedna film tableta od 100 mg sadrži 3,334 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tableta.

Viagra 25 mg film tablete:

plave zaobljene film tablete, oblika romboida, koje sa jedne strane imaju utisnutu oznaku „VGR 25“, a sa druge strane oznaku „Pfizer“.

Viagra 50 mg film tablete:

plave zaobljene film tablete, oblika romboida, koje sa jedne strane imaju utisnutu oznaku „VGR 50“, a sa druge strane oznaku „Pfizer“.

Viagra 100 mg film tablete:

plave zaobljene film tablete, oblika romboida, koje sa jedne strane imaju utisnutu oznaku „VGR 100“, a sa druge strane oznaku „Pfizer“.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek Viagra je indikovao za terapiju erektilne disfunkcije kod odraslih muškaraca (nemogućnost da se postigne i održi erekcija penisa koja je dovoljna za zadovoljavajuću seksualnu aktivnost).

Da bi lek Viagra bio efikasan, neophodna je seksualna stimulacija.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Doziranje

*Primena kod odraslih*

Preporučena doza je 50 mg, a uzima se po potrebi oko 1 sat pre seksualne aktivnosti. Na osnovu individualne

efikasnosti i podnošljivosti, doza se može povećati na 100 mg ili smanjiti na 25 mg. Maksimalna preporučena doza je 100 mg. Maksimalna preporučena učestalost primene je jednom dnevno. Ukoliko se Viagra uzme sa hranom, početak dejstva može biti odložen u odnosu na uzimanje leka na prazan želudac (videti odeljak 5.2).

#### Posebne populacije

##### *Stariji*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih osoba ( $\geq 65$  godina starosti).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Preporuke za doziranje opisane u delu *Primena kod odraslih* odnose se i na pacijente sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (vrednost klirensa kreatinina = 30–80 mL/min).

S obzirom na to da je klirens sildenafilu smanjen kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (vrednost klirensa kreatinina  $< 30$  mL/min), treba razmotriti primenu leka u dozi od 25 mg. Na osnovu individualne efikasnosti i podnošljivosti, doza se može povećati postepeno na 50 mg i dalje do 100 mg ukoliko je potrebno.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

S obzirom na to da je klirens sildenafilu smanjen kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (npr. ciroza), treba razmotriti primenu leka u dozi od 25 mg. Na osnovu individualne efikasnosti i podnošljivosti, doza se može povećati postepeno na 50 mg odnosno na 100 mg ukoliko je potrebno.

##### *Pedijatrijska populacija*

Viagra nije indikovana za primenu kod osoba mlađih od 18 godina.

##### *Primena kod pacijenata koji uzimaju druge lekove*

Sa izuzetkom ritonavira, čija se istovremena primena sa sildenafilom ne preporučuje (videti odeljak 4.4), kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji inhibitorima CYP3A4 treba razmotriti primenu početne doze sildenafilu od 25 mg (videti odeljak 4.5).

Da bi se mogućnost za nastanak posturalne hipotenzije kod pacijenata koji su na terapiji alfa blokatorima svela na minimum, pacijente treba stabilizovati na terapiji alfa blokatorima pre započinjanja primene sildenafilu. Osim toga, treba razmotriti započinjanje lečenja primenom doze sildenafilu od 25 mg (videti odeljke 4.4 i 4.5).

##### Način primene

Za oralnu primenu.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

U skladu sa njegovim poznatim dejstvima na sistem azot oksid (NO)/ciklični guanozin–monofosfat (cGMP) (videti odeljak 5.1), pokazano je da sildenafil potencira hipotenzivno dejstvo nitrata, pa je stoga njegova istovremena primena sa donorima NO (npr. amil–nitrit) ili nitratima u bilo kom obliku kontraindikovana.

Istovremena primena inhibitora fosfodiesteraze 5 (PDE5), uključujući sildenafil, zajedno sa stimulatorima gvanilat ciklaze, kao što je riociguat je kontraindikovana jer može potencijalno da dovede do simptomatske hipotenzije (videti odeljak 4.5).

Lekovi za lečenje erektilne disfunkcije, uključujući i sildenafil, ne smeju se primenjivati kod muškaraca kojima se ne savetuje seksualna aktivnost (npr. pacijenti sa teškim kardiovaskularnim oboljenjima kao što je nestabilna angina pectoris ili teška srčana insuficijencija).

Primena leka Viagra je kontraindikovana kod pacijenata sa gubitkom vida na jednom oku zbog nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije (engl. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* – NAION), bez obzira da li je ova epizoda bila udružena sa prethodnom primenom PDE5 inhibitora ili ne (videti odeljak 4.4).

Bezbednost primene sildenafila nije ispitivana u sledećim podgrupama pacijenata i stoga je njegova primena kontraindikovana kod tih pacijenata: teška insuficijencija jetre, hipotenzija (arterijski krvni pritisak < 90/50 mm Hg), nedavni moždani udar ili infarkt miokarda i dokazana nasledna degenerativna oboljenja retine kao što je *retinitis pigmentosa* (manji broj ovih pacijenata ima genetski poremećaj retinalne fosfodiesteraze).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Pre razmatranja farmakološke terapije, neophodno je uzeti anamnezu i uraditi fizikalni pregled pacijenata radi postavljanja dijagnoze erektilne disfunkcije i utvrđivanja potencijalnih uzroka.

##### Kardiovaskularni faktori rizika

Pre započinjanja bilo koje terapije erektilne disfunkcije, lekari treba da razmotre stanje kardiovaskularnog sistema kod pacijenta, pošto postoji izvesni stepen kardiovaskularnog rizika od same seksualne aktivnosti. Sildenafil ima vazodilatatorna svojstva, pa dovodi do blagog i prolaznog smanjenja krvnog pritiska (videti odeljak 5.1). Pre propisivanja sildenafila, lekari treba pažljivo da razmotre da li na pacijentovo postojeće stanje može negativno uticati vazodilatatorni efekat sildenafila, naročito u kombinaciji sa seksualnom aktivnošću. Pacijenti sa pojačanom osetljivošću na vazodilatatorni efekat su oni sa opstrukcijom izlaznog trakta leve komore (npr. stenoza aorte, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija) ili oni koji imaju retki sindrom multiple sistemske atrofije koji se ispoljava kao teško oštećenje autonomne kontrole krvnog pritiska.

Lek Viagra potencira hipotenzivne efekte nitrata (videti odeljak 4.3).

Ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, nestabilnu anginu pektoris, iznenadnu srčanu smrt, ventrikularne aritmije, cerebrovaskularno krvarenje, prolazni ishemijski napad (engl. *Transient ischaemic attack* - TIA), hipertenziju i hipotenziju, prijavljeni u postmarketinškom praćenju leka, vremenski su bili povezani sa primenom leka Viagra. Kod većine ovih pacijenata, mada ne i kod svih, bili su prisutni kardiovaskularni faktori rizika. Mnogi opisani događaji odigrali su se tokom ili neposredno posle seksualnog odnosa, a izvestan broj je prijavljen i neposredno posle uzimanja leka Viagra i bez seksualne aktivnosti. Nije moguće utvrditi da li su ti događaji direktno povezani sa tim ili drugim faktorima.

##### Prijapizam

Lekove za lečenje erektilne disfunkcije, uključujući i sildenafil, treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa anatomskim deformacijama penisa (npr. angulacija, kavernozna fibroza ili *Peyronie*-va bolest), ili kod pacijenata koji imaju stanja koja predisponiraju prijavizam (npr. anemija srpastih ćelija, multipli mijelom ili leukemija).

Tokom postmarketinške primene sildenafila prijavljena je pojava produžene erekcije i prijavizma. U slučaju pojave erekcije koja traje duže od 4 sata pacijent treba da potraži hitnu medicinsku pomoć. Ukoliko se prijavizam ne leči odmah, može dovesti do oštećenja tkiva penisa i trajnog gubitka potencije.

##### Istovremena primena sa drugim PDE5 inhibitorima ili drugim oblicima terapije erektilne disfunkcije

Bezbednost i efikasnost kombinacije sildenafila sa drugim PDE5 inhibitorima, sa drugim terapijama za lečenje plućne arterijske hipertenzije (PAH) koje sadrže sildenafil (Revatio), ili sa drugim oblicima lečenja erektilne disfunkcije nije ispitivana. Stoga se primena takvih kombinacija ne preporučuje.

##### Efekat na vid

Prijavljeni su spontani slučajevi poremećaja vida prilikom primene sildenafila i drugih PDE5 inhibitora (videti odeljak 4.8). Slučajevi nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije, retkog stanja, prijavljeni su spontano kao i tokom opservacione studije, vezano sa primenom sildenafila i drugih PDE5 inhibitora

(videti odeljak 4.8). Pacijente treba upozoriti da u slučaju bilo kakvog iznenadnog poremećaja vida prestanu sa uzimanjem leka Viagra i odmah zatraže savet lekara (videti odeljak 4.3).

#### Istovremena primena sa ritonavinom

Istovremena primena sildenafilila i ritonavira se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

#### Istovremena primena sa alfa blokatorima

Savetuje se oprez kada se sildenafilil primenjuje kod pacijenata koji se leče alfa blokatorima, pošto njihova istovremena primena može izazvati simptomatsku hipotenziju kod izvesnog malog broja osetljivih pojedinaca (videti odeljak 4.5). Ovo se najverovatnije može dogoditi unutar prva 4 sata nakon uzimanja sildenafilila. Da bi se mogućnost razvoja posturalne hipotenzije svela na minimum, pacijenti moraju biti hemodinamski stabilni na terapiji alfa blokatorom pre početka primene sildenafilila. Početna doza sildenafilila bi trebalo da bude 25 mg (videti odeljak 4.2). Osim toga, lekari treba da savetuju pacijente kako da postupe u slučaju nastanka simptoma posturalne hipotenzije.

#### Efekat na krvarenje

Ispitivanja na humanim trombocitima ukazuju da sildenafilil potencira antiagregacijski efekat natrijum–nitroprusida u uslovima *in vitro*. Ne postoje podaci o bezbednosti primene sildenafilila kod pacijenata sa poremećajem krvarenja ili aktivnim peptičkim ulkusom. Stoga se sildenafilil može primeniti kod tih pacijenata tek posle pažljive procene odnosa koristi i rizika.

Lek Viagra sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

#### Žene

Lek Viagra nije indikovao za primenu kod žena.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### Efekti drugih lekova na sildenafilil

##### *Studije in vitro*

Metabolizam sildenafilila se primarno odvija posredstvom citohroma P450 (CYP), i to izoforme CYP3A4 (glavni put) i CYP2C9 (sporedni put). Prema tome, inhibitori ovih izoenzima mogu smanjiti klirens sildenafilila, dok induktori ovih izoenzima mogu povećati klirens sildenafilila.

##### *Studije in vivo*

Analiza podataka populacione farmakokinetike, dobijenih iz kliničkih studija, ukazuje na smanjenje klirensa sildenafilila kada se lek istovremeno primenjuje sa inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol, eritromicin, cimetidin). Iako kod tih pacijenata nije zapaženo povećanje incidence neželjenih događaja kad je sildenafilil primenjivan istovremeno sa inhibitorima CYP3A4, treba razmotriti primenu početne doze sildenafilila od 25 mg.

Prilikom istovremene primene inhibitora HIV proteaze ritonavira, veoma snažnog inhibitora P450 (500 mg, dva puta dnevno) i sildenafilila (jedna doza od 100 mg), u stanju ravnoteže je došlo do povećanja maksimalne koncentracije sildenafilila ( $C_{max}$ ) 300% (4 puta) i povećanja vrednosti PIK sildenafilila 1000% (11 puta). Posle 24 sata, vrednosti koncentracije sildenafilila u plazmi su još uvek bile oko 200 nanograma/mL, u poređenju sa vrednostima od oko 5 nanograma/mL dobijenim kada je sildenafilil primenjen samostalno. Ovo je u skladu sa izraženim efektima ritonavira na veliki broj supstrata za P450. Sildenafilil nema dejstvo na farmakokinetiku ritonavira. Na osnovu ovih farmakokinetičkih podataka, istovremena primena ritonavira i sildenafilila se ne preporučuje (videti odeljak 4.4), a ni u jednom slučaju maksimalna doza sildenafilila ne sme biti veća od 25 mg tokom 48 sati.

Prilikom istovremene primene inhibitora HIV proteaze sakvinavira, inhibitora CYP3A4 (1200 mg, tri puta dnevno) sa sildenafililom (jedna doza od 100 mg), u stanju ravnoteže je došlo je do povećanja maksimalne

koncentracije sildenafilu ( $C_{\max}$ ) 140% i povećanja vrednosti PIK sildenafilu 210%. Sildenafil ne menja farmakokinetiku sakvinavira (videti odeljak 4.2). Može se očekivati da snažniji inhibitori CYP3A4, kao što su ketokonazol i itraconazol, imaju jača dejstva.

Kada je pojedinačna doza sildenafilu od 100 mg bila primenjena sa eritromicinom, umerenim inhibitorom CYP3A4 izoenzima (500 mg, dva puta dnevno, tokom 5 uzastopnih dana), u stanju ravnoteže je sistemska izloženost sildenafilu (PIK) bila veća za 182%. Kod normalnih zdravih dobrovoljaca muškog pola, nije bilo dokaza o dejstvima azitromicina (500 mg na dan, tokom 3 uzastopna dana) na PIK,  $C_{\max}$  i  $t_{\max}$ , stepen eliminacije ili posledično, poluvreme eliminacije sildenafilu i njegovog glavnog metabolita iz cirkulacije. Cimetidin (800 mg), inhibitor citohroma P450 i nespecifični inhibitor CYP3A4, doveo je do povećanja koncentracije sildenafilu u plazmi za 56% kada je istovremeno primenjen sa sildenafilom (50 mg) kod zdravih dobrovoljaca.

Sok od grejpfruta je slabi inhibitor CYP3A4 posredovanog metabolizma u zidu creva i može izazvati blago do umereno povećanje koncentracije sildenafilu u plazmi.

Pojedinačne doze antacida (magnezijum–hidroksid/aluminijum–hidroksid) nisu uticale na biološku raspoloživost sildenafilu.

Iako specifične studije ispitivanja interakcija nisu sprovedene za sve lekove, analiza podataka populacione farmakokinetike nije pokazala uticaj sledećih istovremeno primenjenih lekova na farmakokinetiku sildenafilu: lekovi iz grupe inhibitora CYP2C9 (npr. tolbutamid, varfarin, fenitoin), lekovi iz grupe inhibitora CYP2D6 (npr. selektivni inhibitori preuzimanja serotonina, triciklični antidepresivi), lekovi iz grupe tiazidnih i njima sličnih diuretika, diuretika Henle–ove petlje i diuretika koji štede kalijum, ACE inhibitora, antagonista kalcijuma, beta blokatora ili induktora CYP450 (npr. rifampicin, barbiturati). U studiji na zdravim dobrovoljcima muškog pola, istovremena primena antagoniste endotelina, bosentana (induktor CYP3A4 [umereni], CYP2C9 i verovatno CYP2C19) u stanju ravnoteže (125 mg dva puta dnevno) i sildenafilu u stanju ravnoteže (80 mg tri puta dnevno), dovela je do 62,6% smanjenja PIK, odnosno 55,4% smanjenja  $C_{\max}$  sildenafilu. Iz tog razloga se očekuje da istovremena primena jakih CYP3A4 induktora, kao što je rifampin, dovodi do još većih smanjenja koncentracije sildenafilu u plazmi.

Nikorandil je hibridni lek sa svojstvima aktivatora kalijumovih kanala i nitrata. Usled svoje nitratne komponente, ima potencijal da dovede do ozbiljne interakcije sa sildenafilom.

### Efekti sildenafilu na druge lekove

#### *Studije in vitro*

Sildenafil je slab inhibitor sledećih izoformi citohroma P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 ( $IC_{50} > 150$  mikromol/L). S obzirom na maksimalne koncentracije sildenafilu u plazmi od oko 1 mikromol/L posle primene leka u preporučenim dozama, nije verovatno da će primena leka Viagra promeniti klirens supstrata ovih izoenzima.

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

#### *Studije in vivo*

U skladu sa njegovim poznatim efektima na sistem NO/cGMP (videti odeljak 5.1), pokazano je da sildenafil potencira hipotenzivna dejstva nitrata, pa je stoga njegova istovremena primena sa donorima NO ili nitratima kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Riociguat: Rezultati pretkliničkih studija su pokazali da kombinacija PDE5 inhibitora i riociguata ima aditivni efekat na smanjenje sistemskog krvnog pritiska. Rezultati kliničkih studija su pokazali da riociguat povećava hipotenzivni efekat PDE5 inhibitora. U ispitivanoj populaciji nije dokazan povoljan klinički efekat kombinovane terapije. Istovremena upotreba riociguata sa PDE5 inhibitorima, uključujući sildenafil je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena sildenafilu i alfa blokatora može dovesti do simptomatske hipotenzije kod izvesnog manjeg broja osetljivih pacijenata. Ovo se najčešće može očekivati tokom prva 4 sata od primene sildenafilu (videti odeljak 4.2 i 4.4). U tri studije specifičnih lek–lek interakcija, alfa blokator doksazosin (4 mg i 8 mg)

i sildenafil (25 mg, 50 mg i 100 mg) primenjeni su istovremeno kod pacijenata sa benignom hiperplazijom prostate (BHP), koji su bili stabilni na terapiji doksazosinom. U ovoj populaciji pacijenata, zapaženo je dodatno srednje smanjenje krvnog pritiska u ležećem položaju od 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg i 8/4 mm Hg, kao i dodatno prosečno smanjenje krvnog pritiska u uspravnom položaju od 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg i 4/5 mm Hg. Kada su doksazosin i sildenafil primenjivani istovremeno kod pacijenata na stabilnoj terapiji doksazosinom, bilo je retkih prijava slučajeva simptomatske posturalne hipotenzije. Ove prijave su uključivale vrtoglavicu i omaglicu, ali ne i sinkopu.

Nije bilo značajnih interakcija posle istovremene primene sildenafil (50 mg) i tolbutamida (250 mg) ili varfarina (40 mg); oba leka se metabolišu pomoću CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) nije uticao na produženje vremena krvarenja izazvanog acetilsalicilnom kiselinom (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nije potencirao hipotenzivno dejstvo alkohola kod zdravih dobrovoljaca sa srednjim vrednostima maksimalne koncentracije alkohola u krvi od 80 mg/dL.

Zbirna analiza sledećih grupa antihipertenzivnih lekova: diuretici, beta blokatori, ACE inhibitori, antagonisti receptora za angiotenzin II, antihipertenzivni lekovi (vazodilatatori i antihipertenzivi centralnog dejstva), blokatori adrenergičkih neurona, antagonisti kalcijuma i alfa blokatori), nije ukazala na razlike u profilu neželjenih dejstava kod pacijenata koji su uzimali sildenafil u poređenju sa onima koji su bili na placebo. U specifičnoj studiji interakcije, kada je sildenafil (100 mg) istovremeno primenjen sa amlodipinom kod hipertenzivnih pacijenata, došlo je do dodatnog smanjenja krvnog pritiska u ležećem položaju od 8 mm Hg. Odgovarajuće, dodatno smanjenje dijastolnog krvnog pritiska u ležećem položaju bilo je 7 mm Hg. Ova dodatna smanjenja krvnog pritiska bila su slična onim smanjenjima dobijenim kada je sildenafil primenjen samostalno kod zdravih dobrovoljaca (videti odeljak 5.1).

Sildenafil (100 mg), u stanju ravnoteže, nije uticao na farmakokinetiku inhibitora HIV proteaze, sakvinavira i ritonavira, supstrata za CYP3A4.

Kod zdravih dobrovoljaca muškog pola, sildenafil je u stanju ravnoteže (80 mg tri puta dnevno) doveo do 49,8% povećanja PIK, odnosno 42% smanjenja  $C_{max}$  bosentana (125 mg dva puta dnevno).

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Lek Viagra nije indikovano za primenu kod žena.

Ne postoje adekvatne i dobro kontrolisane studije kod trudnica i dojilja.

Nisu zapažena relevantna neželjena dejstva u studijama reprodukcije na pacovima i kunićima posle oralne primene sildenafil.

Motilitet i morfologija spermatozoida nisu bili promenjeni kod zdravih dobrovoljaca posle primene jedne oralne doze sildenafil od 100 mg (videti odeljak 5.1).

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedene studije uticaja na sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Pošto su vrtoglavica i poremećaji vida prijavljeni u kliničkim studijama sa sildenafilom, pacijenti treba da znaju kako lek Viagra deluje na njih pre vožnje ili rukovanja mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil leka Viagra zasnovan je na podacima iz 74 duplo-slepe, placebo-kontrolisane kliničke studije sprovedene na 9570 pacijenata. Najčešće prijavljene neželjene reakcije u kliničkim studijama kod pacijenata koji su primali sildenafil bila su glavobolja, naleti crvenila, dispepsija, nazalna kongestija, vrtoglavica, mučnina, naleti vrućine, poremećaj vida, cijanopsija i zamućen vid.

Neželjene reakcije iz postmarketinškog praćenja prikupljene su u periodu dužem od 10 godina. S obzirom na to da nisu sve neželjene reakcije prijavljene nosiocu dozvole, nisu ni uvrštene u bazu podataka o bezbednosti, pa se zato njihova učestalost ne može sa sigurnošću utvrditi.

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U donjoj tabeli navode se sve klinički značajne neželjene reakcije, koje su u kliničkim ispitivanjima zabeležene sa učestalošću većom nego nakon primene placeba, prema klasi organskog sistema i učestalosti: veoma česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremene ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retke ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ).

U okviru svake grupe po učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

**Tabela 1: Klinički značajne neželjene reakcije zabeležene sa učestalošću većom nego nakon primene placeba, prijavljene tokom kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja**

| Klasa sistema organa        | Veoma česta ( $\geq 1/10$ ) | Česta ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )                        | Povremena ( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )                                                                                               | Retka ( $\geq 1/10000$ i $< 1/1000$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcije i infestacije     |                             |                                                          | Rinitis                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Poremećaji imunskog sistema |                             |                                                          | Preosetljivost                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Poremećaji nervnog sistema  | Glavobolja                  | Vrtoglavica                                              | Somnolencija, hipoestezija                                                                                                            | Cerebrovaskularni događaj, prolazni ishemijski napad, napadi - konvulzije*, ponovni napadi - konvulzije*, sinkopa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Poremećaji oka              |                             | Poremećaj percepcije boja**, poremećaj vida, zamućen vid | Poremećaj lakrimacije***, bol u oku, fotofobija, fotopsija, okularna hiperemija, osećaj pojačanog svetla pri gledanju, konjunktivitis | Nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija (NAION)*, okluzija krvnih sudova retine*, hemoragija retine, arteriosklerotska retinopatija, retinalni poremećaj, glaukom, defekt vidnog polja, diplopija, smanjena jasnoća vida, miopija, astenopija, pojava „mušica” u staklastom telu (engl. <i>vitreous floaters</i> ), poremećaj irisa, midrijaza, svetlosne aureole, edem oka, oticanje oka, poremećaj oka, konjunktivalna hiperemija, iritacija oka, neuobičajen osećaj u oku, edem |

| Klasa sistema organa                                 | Veoma česta<br>( $\geq 1/10$ ) | Česta<br>( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ ) | Povremena<br>( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )                                              | Retka<br>( $\geq 1/10000$ i $< 1/1000$ )                                                                   |
|------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                      |                                |                                      |                                                                                         | kapka, diskoloracija sklere                                                                                |
| Poremećaji uha i labirinta                           |                                |                                      | Vertigo, zujanje u ušima                                                                | Gubitak sluha                                                                                              |
| Kardiološki poremećaji                               |                                |                                      | Tahikardija, palpitacije                                                                | Iznenadna srčana smrt*, infarkt miokarda, ventrikularne aritmije*, atrijska fibrilacija, nestabilna angina |
| Vaskularni poremećaji                                |                                | Naleti crvenila, naleti vrućine      | Hipertenzija, hipotenzija                                                               |                                                                                                            |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji  |                                | Nazalna kongestija                   | Epistaksa, kongestija sinusa                                                            | Stezanje u grlu, nazalni edem, suvoća nosa                                                                 |
| Gastrointestinalni poremećaji                        |                                | Mučnina, dispepsija                  | Gastro-ezofagealna refluksna bolest, povraćanje, bol u gornjem delu abdomena, suva usta | Oralna hipoestezija                                                                                        |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    |                                |                                      | Osip                                                                                    | <i>Stevens- Johnson-ov sindrom (SJS)*</i> , <i>toksična epidermalna nekroliza (TEN)*</i>                   |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva |                                |                                      | Mijalgija, bol u ekstremitetima                                                         |                                                                                                            |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema               |                                |                                      | Hematurija                                                                              |                                                                                                            |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki            |                                |                                      |                                                                                         | Krvarenje iz penisa, priapizam*, krv u ejakulatu, produžena erekcija                                       |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka    |                                |                                      | Bol u grudima, slabost, osećaj vrućine                                                  | Razdražljivost                                                                                             |

| Klasa sistema organa | Veoma česta<br>( $\geq 1/10$ ) | Česta<br>( $\geq 1/100$ i<br>< $1/10$ ) | Povremena<br>( $\geq 1/1000$ i<br>< $1/100$ ) | Retka<br>( $\geq 1/10000$ i<br>< $1/1000$ ) |
|----------------------|--------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Ispitivanja          |                                |                                         | Ubrzan rad srca                               |                                             |

\* Prijavljeno isključivo tokom postmarketinškog praćenja

\*\* Poremećaj percepcije boja: hloropsija, hromatopsija, cijanopsija, eritropsija i ksantopsija

\*\*\* Poremećaj lakrimacije: suvoća oka, poremećaj suzenja i pojačano suzenje

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

U studiji na dobrovoljcima sa primenom pojedinačne doze sildenafilu do 800 mg, neželjena dejstva bila su slična onima koja su opisana posle primene manjih doza, ali su njihova incidenca i težina bile povećane. Doza od 200 mg nije bila efikasnija, ali je incidenca neželjenih dejstava bila povećana (glavobolja, naleti vrućine, vrtoglavica, dispepsija, kongestija sluzokože nosa, poremećaj vida).

U slučaju predoziranja, po potrebi, treba primeniti standardnu suportivnu terapiju. Pošto se sildenafil vezuje za proteine plazme u velikom procentu i ne eliminiše se urinom, ne očekuje se da će renalna dijaliza ubrzati klirens leka.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Urološki lekovi; lekovi koji se koriste kod erektilne disfunkcije

**ATC šifra:** G04BE03

#### Mehanizam dejstva

Sildenafil je lek za oralnu terapiju erektilne disfunkcije. U prirodnim uslovima, tj. uz seksualnu stimulaciju, uspostavlja poremećenu erektilnu funkciju povećanjem dotoka krvi u penis.

Fiziološki mehanizam odgovoran za erekciju penisa uključuje otpuštanje azot oksida (NO) u kavernožnom telu tokom seksualne stimulacije. Azot oksid tada aktivira enzim guanilat ciklazu, što povećava vrednosti cikličnog guanozin-monofosfata (cGMP), prouzrokuje relaksaciju glatkih mišića u kavernožnom telu i omogućava dotok krvi.

Sildenafil je snažni i selektivni inhibitor cGMP specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) u kavernožnom telu, gde je PDE5 odgovorna za razgradnju cGMP. Sildenafil ima posredno dejstvo na erekciju. Lek nema direktno relaksantno dejstvo na izolovano humano kavernožno telo, ali snažno potencira relaksantno dejstvo NO na tom tkivu. Kada je sistem NO/cGMP aktiviran, kao što se dešava tokom seksualne stimulacije,

sildenafil inhibira PDE5 što povećava količinu cGMP u kavernožnom telu. Prema tome, seksualna stimulacija je neophodna da bi sildenafil izazvao nameravana povoljna farmakološka dejstva.

### Farmakodinamsko dejstvo

Ispitivanja izvedena u uslovima *in vitro* pokazala su da je sildenafil selektivni lek za PDE5, enzim koji je uključen u proces erekcije. Sildenafil snažnije deluje na PDE5 nego na druge poznate fosfodiesteraze. Posедуje 10 puta veću selektivnost za PDE5 nego za PDE6, koja učestvuje u procesima fototransdukcije u retini. Pri maksimalnim preporučenim dozama, selektivnost je 80 puta veća u odnosu na PDE1, a više od 700 puta veća u odnosu na PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. Posebno treba naglasiti da sildenafil ima 4000 puta veću selektivnost za PDE5 nego za PDE3, cAMP zavisnu izoformu fosfodiesteraze koja je uključena u kontrolu kontraktilnosti srca.

### Klinička efikasnost i bezbednost

Dve kliničke studije su bile posebno dizajnirane da bi se procenilo vreme za postizanje erekcije posle uzimanja leka, kao odgovor na seksualnu stimulaciju. U ispitivanju pomoću penilne pletizmografije (RigiScan) kod pacijenata u stanju gladovanja, prosečno vreme za postizanje erekcije od 60% rigidnosti (erekcija dovoljna za seksualni odnos) posle uzimanja sildenafilu bilo je 25 min (opseg 12–37 min). U posebnoj RigiScan studiji, sildenafil je mogao da izazove erekciju kao odgovor na seksualnu stimulaciju 4–5 sati posle uzimanja doze.

Sildenafil izaziva blago i prolazno smanjenje krvnog pritiska, koje u većini slučajeva nema kliničke efekte. Srednje maksimalno smanjenje sistolnog krvnog pritiska u ležećem položaju posle oralne doze sildenafilu od 100 mg iznosilo je 8,4 mm Hg. Odgovarajuća promena dijastolnog krvnog pritiska u ležećem položaju bila je 5,5 mm Hg. Ova smanjenja krvnog pritiska u skladu su sa vazodilatatornim efektima sildenafilu, a verovatno nastaju usled povećanja vrednosti cGMP u vaskularnom glatkom mišiću. Pojedinačne oralne doze sildenafilu do 100 mg kod zdravih dobrovoljaca nisu izazvale klinički relevantna dejstva na EKG.

U studiji hemodinamskih efekata, pojedinačne oralne doze sildenafilu od 100 mg kod 14 pacijenata sa teškom koronarnom arterijskom bolesti (engl. *Coronary Artery Disease* - CAD) (> 70% stenoze bar jedne koronarne arterije), srednji sistolni i dijastolni krvni pritisak u mirovanju bili su smanjeni za 7%, odnosno 6% u odnosu na početne vrednosti. Srednji sistolni krvni pritisak u plućnoj arteriji bio je smanjen za 9%. Sildenafil nije uticao na minutni volumen, a nije ni smanjivao protok krvi kroz stenozirane koronarne arterije.

U dvostruko–slepom, placebo–kontrolisanom kliničkom ispitivanju stresa izazvanog fizičkom aktivnošću, praćeno je 144 pacijenata sa erektilnom disfunkcijom i hroničnom stabilnom anginom pectoris, koji su redovno primali lekove za terapiju angine (izuzev nitrata). Nisu uočene klinički značajne razlike između sildenafilu i placeba u vremenu do prestanka anginoznog napada.

Blage i prolazne razlike u raspoznavanju boja (plava/zelena) otkrivene su kod nekih osoba primenom *Farnsworth–Munsell*–ovog testa boja 1 sat posle uzimanja doze od 100 mg sildenafilu, dok posle 2 sata nije bilo vidnog efekta. Pretpostavlja se da je mehanizam promene u razlikovanju boja povezan sa inhibicijom PDE6, koja je uključena u kaskadu fototransdukcije u retini. Sildenafil ne menja oštrinu vida ili senzitivnost kontrasta. U maloj, placebo–kontrolisanoj kliničkoj studiji kod pacijenata sa dokazanom ranom makularnom degeneracijom zavisnom od starosti (n = 9), sildenafil (jedna doza od 100 mg) nije izazvao značajne promene u urađenim vizuelnim testovima (npr. oštrina vida, *Amsler*–ova rešetka, razlikovanje boja u simulaciji semafora, *Humphrey*–ov perimetar i fotostres).

Motilitet i morfologija spermatozoida nisu bili promenjeni kod zdravih dobrovoljaca posle primene jedne oralne doze sildenafilu od 100 mg (videti odeljak 4.6).

### *Ostali podaci iz kliničkih studija*

U kliničkim studijama sildenafil je dobilo više od 8000 pacijenata starih između 19 i 87 godina. Bile su zastupljene sledeće grupe pacijenata: stariji (19,9%), pacijenti sa hipertenzijom (30,9%), dijabetesom (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%). Sledeće grupe nisu bile dobro zastupljene ili su bile isključene iz kliničkih studija: pacijenti sa operacijama

male karlice, pacijenti koji su prethodno bili na radioterapiji, pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, kao i oni sa nekim kardiovaskularnim stanjima (videti odeljak 4.3).

U kliničkim studijama sa primenom fiksnih doza leka, procenat pacijenata kod kojih je primena sildenafilu popravila erekciju bio je 62% (doza sildenafilu od 25 mg), 74% (50 mg) i 82% (100 mg), prema 25% u placebo grupi. U kontrolisanim kliničkim studijama, procent odustajanja od primene sildenafilu bio je mali i sličan procentu odustajanja u placebo grupi.

Uzimajući u obzir sve studije, procenat pacijenata kod kojih je primena sildenafilu izazvala poboljšanje iznosio je: psihogena erektilna disfunkcija (84%), erektilna disfunkcija mešovitoeg porekla (77%), erektilna disfunkcija organskog porekla (68%), stariji pacijenti (67%), dijabetes (59%), ishemijska bolest srca (69%), hipertenzija (68%), transuretralna resekcija prostate (61%), radikalna prostatektomija (43%), povreda kičmene moždine (83%), depresija (75%).

Bezbednost i efikasnost primene sildenafilu održavala se u kliničkim studijama dugog trajanja.

### Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Viagra u svim podgrupama pedijatrijske populacije za terapiju erektilne disfunkcije (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

Sildenafil se brzo resorbuje. Zapažene maksimalne koncentracije u plazmi postižu se u toku 30 do 120 min (medijana – prosečno 60 min) posle oralne primene leka na prazan želudac. Srednja vrednost apsolutne bioraspoloživosti je 41% (raspon 25–63%). Posle oralne primene sildenafilu, vrednosti PIK i  $C_{max}$  rastu proporcionalno primenjenoj dozi u preporučenom rasponu doza (25–100 mg).

Kada se sildenafil uzme sa hranom, brzina resorpcije je smanjena: srednje odlaganje u  $t_{max}$  je 60 min, dok je srednje sniženje  $C_{max}$  za 29%.

### Distribucija

Srednja vrednost volumena distribucije ( $V_d$ ) sildenafilu u stanju ravnoteže je 105 litara, što ukazuje da lek prelazi u tkiva. Posle jedne oralne doze od 100 mg, srednja vrednost maksimalne koncentracije sildenafilu u plazmi je oko 440 nanograma/mL (CV 40%). Pošto je sildenafil (i njegov glavni metabolit u cirkulaciji N–demetil metabolit) vezan za proteine plazme 96%, stoga je srednja vrednost maksimalne koncentracije slobodnog sildenafilu u plazmi 18 nanograma/mL (38 nanomol/L). Vezivanje za proteine plazme ne zavisi od ukupne koncentracije leka.

Kod zdravih dobrovoljaca koji su primali sildenafil (jedna doza od 100 mg), manje od 0,0002% (prosečno 188 nanograma) primenjene doze bilo je prisutno u ejakulatu 90 min posle uzimanja leka.

### Biotransformacija

Sildenafil se pretežno biotransformiše putem mikrozomalnih izoenzima jetre CYP3A4 (glavni put) i CYP2C9 (sporedni put). Glavni metabolit u cirkulaciji nastaje N–demetilacijom sildenafilu. Ovaj metabolit poseduje profil selektivnosti za PDE sličan sildenafilu, dok je u uslovima *in vitro* njegov potencijal za inhibiciju PDE5 oko 50% potencijala matičnog molekula. Koncentracije ovog metabolita u plazmi su oko 40% koncentracija sildenafilu. N–demetil metabolit se dalje metaboliše, a njegovo terminalno poluvreme eliminacije je otprilike 4 sata.

## Eliminacija

Ukupni klirens sildenafila iz organizma je 41 L/sat sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 3–5 sati. Nakon oralne ili intravenske primene, sildenafil se izlučuje u obliku metabolita pretežno fecesom (oko 80% primenjene oralne doze), a u manjem stepenu urinom (oko 13% primenjene oralne doze).

## Farmakokinetika u posebnim populacijama

### *Stariji pacijenti*

Zdravi stariji dobrovoljci (65 godina i stariji) imali su smanjene vrednosti klirensa sildenafila, što je kao posledicu imalo povećanje koncentracije sildenafila i njegovog aktivnog N-demetil metabolita za otprilike 90% u poređenju sa zdravim mlađim dobrovoljcima (18–45 godina). Zbog razlike u vezivanju za proteine plazme u zavisnosti od godina starosti, odgovarajuće povećanje koncentracije slobodnog sildenafila u plazmi bilo je oko 40%.

### *Insuficijencija bubrega*

Kod dobrovoljaca sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (vrednost klirensa kreatinina = 30–80 mL/min), farmakokinetika sildenafila nije bila promenjena posle primene jedne oralne doze od 50 mg. Srednje vrednosti PIK i  $C_{\max}$  za N-demetilovani metabolit povećane su do 126%, odnosno do 73%, u poređenju sa vrednostima istih parametara kod dobrovoljaca odgovarajuće starosti, ali bez bubrežne insuficijencije. Ipak, usled velikih interindividualnih varijacija, ove razlike nisu bile statistički značajne. Kod dobrovoljaca sa teškom insuficijencijom bubrega (vrednost klirensa kreatinina < 30 mL/min), klirens sildenafila je bio smanjen, što je dovelo do srednjeg povećanja vrednosti PIK i  $C_{\max}$  od 100%, odnosno 88%, u poređenju sa vrednostima istih parametara kod dobrovoljaca odgovarajuće starosti, ali bez bubrežne insuficijencije. Pored toga, vrednosti za PIK i  $C_{\max}$  N-demetilovanog metabolita bile su značajno povećane, za 200%, odnosno 79%.

### *Insuficijencija jetre*

Kod pacijenata sa blagom i umerenom cirozom jetre (Child–Pugh A i B), klirens sildenafila bio je smanjen, što je dovelo do povećanja vrednosti PIK za 84%, a  $C_{\max}$  za 47% u poređenju sa dobrovoljcima odgovarajuće starosti, ali bez insuficijencije jetre. Farmakokinetika sildenafila kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre nije izučavana.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### **Viagra 25 mg, 50 mg i 100 mg film tableta**

##### Jezgro tablete:

celuloza, mikrokristalna;  
kalcijum–hidrogenfosfat, bezvodni;  
kroskarmeloza-natrijum;  
magnezijum–stearat.

Film obloga:

*Opadry® Blue (OY-LS-20921):*

hipromeloza;  
laktoza, monohidrat;  
titan-dioksid (E 171);  
triacetin;  
indigo carmine aluminium lake (E132).

*Opadry® Clear (YS-2-19114-A):*

hipromeloza;  
triacetin.

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

Pet (5) godina.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PVC/aluminijumski blister koji sadrži 1 film tabletu.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan blister sa jednom film tabletom od 25 mg, 50 mg ili 100 mg i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO PFIZER H.C.P. CORPORATION, BEOGRAD

Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

|                                 |                     |
|---------------------------------|---------------------|
| Viagra film tablete, 1 x 25mg:  | 515-01-01842-17-001 |
| Viagra film tablete, 1 x 50mg:  | 515-01-01843-17-001 |
| Viagra film tablete, 1 x 100mg: | 515-01-01844-17-001 |

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 12.06.1998.

Datum poslednje obnove dozvole: 28.12.2017.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Decembar, 2017.