

## 1. IME ZDRAVILA

Vizarsin 25 mg filmsko obložene tablete  
Vizarsin 50 mg filmsko obložene tablete  
Vizarsin 100 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje sildenafilijev citrat, kar ustreza 25 mg, 50 mg ali 100 mg sildenafila.

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

*Vizarsin 25 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1,9 mg laktoze (v obliki monohidrata).

*Vizarsin 50 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3,8 mg laktoze (v obliki monohidrata).

*Vizarsin 100 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 7,6 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Vizarsin 25 mg filmsko obložene tablete: Bele, podolgovate tablete, označene s "25" na eni strani.

Vizarsin 50 mg filmsko obložene tablete: Bele, podolgovate tablete, označene s "50" na eni strani.

Vizarsin 100 mg filmsko obložene tablete: Bele, podolgovate tablete, označene s "100" na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vizarsin je indicirano pri odraslih moških z erektilno disfunkcijo, tj. nezmožnostjo doseči ali ohraniti erekcijo penisa, ki bi zadoščala za zadovoljivo spolno aktivnost.

Da bi bilo zdravilo Vizarsin učinkovito, je potrebna spolna stimulacija.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### *Uporaba pri odraslih:*

Priporočeni odmerek je 50 mg. Vzeti ga je treba po potrebi, približno eno uro pred spolno dejavnostjo.

Glede na učinkovitost in prenašanje je odmerek mogoče povečati na 100 mg ali zmanjšati na 25 mg.

Največji priporočeni odmerek je 100 mg. Priporočeno je, da se zdravilo vzame največ enkrat na dan.

Če se zdravilo Vizarsin zaužije s hrano, lahko začne delovati pozneje, kot če je zaužito na prazen želodec (glejte poglavje 5.2).

#### Posebne populacije

### *Starejši bolniki*

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati ( $\geq 65$  let).

### Okvara ledvic

Priporočila za odmerjanje (glejte odstavek Uporaba pri odraslih) veljajo tudi za bolnike z blago do zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 30 do 80 ml/min).

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina  $< 30$  ml/min) se očistek sildenafilu zmanjša, zato je priporočeni začetni odmerek 25 mg. Glede na učinkovitost in prenašanje se odmerek lahko postopoma zveča na 50 mg do 100 mg, če je potrebno.

### Okvara jeter

Pri bolnikih z jetrno okvaro (npr. s cirozo) se očistek sildenafilu zmanjša, zato je priporočeni začetni odmerek 25 mg. Glede na učinkovitost in prenašanje se odmerek lahko postopoma zveča na 50 mg do 100 mg, če je to potrebno.

### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Vizarsin ni indicirano za mlajše od 18 let.

### *Uporaba pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila:*

Za bolnike, ki sočasno jemljejo zaviralce CYP3A4, je priporočeni začetni odmerek 25 mg (glejte poglavje 4.5); to ne velja za ritonavir, ki ga ni priporočljivo jemati sočasno s sildenafilom (glejte poglavje 4.4).

Da bo možnost za pojav posturalne hipotenzije čim manjša med bolniki, ki prejemajo terapijo z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa, morajo biti bolniki pred začetkom zdravljenja s sildenafilom stabilni na terapiji z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa. Poleg tega je treba razmisliti o uvedbi sildenafilu v odmerku po 25 mg (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Znano je, da sildenafil učinkuje na pot dušikov oksid/ciklični gvanozinmonofosfat (cGMP) (glejte poglavje 5.1) in tako okrepi hipotenzivno delovanje nitratov, zato je sočasno jemanje z donorji dušikovega oksida (npr. z amilnitritom) ali nitraty v kakršnikoli obliki kontraindicirano.

Sočasno dajanje zaviralcev PDE5, vključno s sildenafilom, skupaj s stimulatorji gvanilat-ciklaze, kot je riociguat, je kontraindicirano, saj lahko privede do simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

Zdravil za zdravljenje erektilne disfunkcije, vključno s sildenafilom, ne smejo jemati moški, za katere spolna dejavnost ni priporočljiva (npr. bolniki s hudimi kardiovaskularnimi motnjami, kot sta nestabilna angina pectoris ali hudo srčno popuščanje).

Zdravilo Vizarsin je kontraindicirano pri bolnikih, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi neareritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION), tudi če ta dogodek ni bil povezan s predhodnim jemanjem zaviralcev PDE5 (glejte poglavje 4.4).

Varnost sildenafilu ni raziskana pri naslednjih podskupinah bolnikov, zato je njegova uporaba pri njih kontraindicirana: huda okvara jeter, hipotenzija (krvni tlak  $< 90/50$  mmHg), nedavna možganska kap

ali miokardni infarkt in znane dedne degenerativne bolezni mrežnice, npr. *retinitis pigmentosa* (manjši del teh bolnikov ima genetske motnje mrežničnih fosfodiesteraz).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred odločitvijo za farmakološko zdravljenje je treba z anamnezo in telesnim pregledom diagnosticirati erektilno disfunkcijo in ugotoviti morebitne osnovne vzroke zanjo.

##### Kardiovaskularni dejavniki tveganja

Pred začetkom kakršnegakoli zdravljenja erektilne disfunkcije mora zdravnik preveriti bolnikovo kardiovaskularno stanje, saj je s spolno dejavnostjo povezana določena stopnja kardialnega tveganja. Sildenafil ima vazodilatacijske lastnosti, ki povzročijo blago in prehodno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1). Preden zdravnik predpiše sildenafil, mora natančno pretehtati, ali bi lahko takšni vazodilatacijski učinki neželeno vplivali na bolnika, ki imajo določene bolezni, zlasti v kombinaciji s spolno dejavnostjo. Med bolnike s povečano občutljivostjo za vazodilatatorje spadajo bolniki z obstrukcijo iztoka iz levega prekata (npr. z aortno stenozo, hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo) ali z redkim sindromom multiple sistemske atrofije, ki se kaže kot huda okvara avtonomnega uravnavanja krvnega tlaka.

Sildenafil okrepi hipotenzivni učinek nitratov (glejte poglavje 4.3).

V obdobju trženja so bili v časovni povezanosti z uporabo sildenafilila opisani resni kardiovaskularni dogodki, med drugim miokardni infarkt, nestabilna angina pectoris, nenadna srčna smrt, ventrikularna aritmija, cerebrovaskularna krvavitev, tranzitorna ishemična ataka, hipertenzija in hipotenzija. Večina teh bolnikov je že imela kardiovaskularne dejavnike tveganja. Za številne dogodke je bilo opisano, da so se zgodili med spolnim odnosom ali kmalu po njem, nekateri pa so se pojavili kmalu po uporabi sildenafilila, brez spolne dejavnosti. Ali so ti dogodki neposredno povezani s temi dejavniki ali pa z drugimi dejavniki, ni mogoče ugotoviti.

##### Priapizem

Zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije, vključno s sildenafilom, je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anatomskimi deformacijami penisa (npr. z angulacijo, kavernožno fibrozo ali Peyroniejevo boleznijo) in pri bolnikih z nekaterimi boleznimi, ki povzročajo nagnjenost k priapizmu (npr. s srpastocelično anemijo, multiplim mielomom ali levkemijo).

V obdobju trženja so pri sildenafilu poročali o podaljšanih erekcijah in priapizmu. Če pride do erekcije, ki traja dlje kot 4 ure, naj bolnik takoj poišče zdravniško pomoč. Če se priapizem ne zdravi takoj, lahko pride do poškodbe tkiva penisa in stalne izgube spolne potence.

##### Sočasna uporaba z drugimi zaviralci PDE5 ali drugimi zdravili za zdravljenje erektilne disfunkcije

Varnost in učinkovitost kombinacije sildenafilila z drugimi zaviralci PDE5, drugimi zdravili proti pljučni arterijski hipertenziji (PAH), ki vsebujejo sildenafil, ali z drugimi zdravili za zdravljenje erektilne disfunkcije nista raziskani, zato uporaba takih kombinacij ni priporočljiva.

##### Učinki na vid

V povezavi z jemanjem sildenafilila in drugih zaviralcev PDE5 so spontano poročali o primerih okvar vida (glejte poglavje 4.8). V povezavi z jemanjem sildenafilila in drugih zaviralcev PDE5 so spontano in med opazovalno študijo poročali o primerih neareritične anteriorne ishemične optične nevropatije, redke bolezni (glejte poglavje 4.8). Bolnika je treba opozoriti, da naj v primeru kakršnekoli nenadne okvare vida, preneha jemati zdravilo Vizarsin in o tem nemudoma obvesti svojega zdravnika (glejte poglavje 4.3).

### Sočasna uporaba z ritonavirjem

Sočasno jemanje sildenafilu in ritonavirja ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

### Sočasna uporaba z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa

Previdnost je potrebna med uporabo sildenafilu pri bolnikih, ki jemljejo antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa, saj sočasno jemanje pri maloštevilnih občutljivih posameznikih lahko povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.5). Verjetnost, da se to zgodi, je največja v štirih urah po odmerku sildenafilu. Da bo možnost za pojav posturalne hipotenzije čim manjša, je treba pri bolnikih pred začetkom zdravljenja s sildenafilom doseči hemodinamično stabilnost v zdravljenju z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa. Razmisliti je treba o uvedbi sildenafilu v odmerku po 25 mg (glejte poglavje 4.2). Poleg tega morajo zdravniki bolnikom svetovati, kaj naj storijo, če se pojavijo simptomi posturalne hipotenzije.

### Vpliv na krvavitve

Raziskave s človeškimi trombociti kažejo, da sildenafil okrepi antiagregacijski učinek natrijevega nitroprusida *in vitro*. Podatkov o varnosti uporabe sildenafilu pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi ali z aktivno peptično razjedo ni. Pri takšnih bolnikih smemo sildenafil zato uporabiti le potem, ko smo skrbno pretehtali koristi in tveganja.

### Ženske

Zdravilo Vizarsin ni indicirano za uporabo pri ženskah.

### Pomožne snovi

Zdravilo Vizarsin vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### *Učinki drugih zdravil na sildenafil*

#### Raziskave in vitro:

Presnova sildenafilu v glavnem poteka z izooblikama 3A4 (glavna pot) in 2C9 (manj pomembna pot) citokroma P450 (CYP). Zaviralci teh izoencimov zato lahko zmanjšajo očistek sildenafilu, induktorji teh encimov pa lahko zvišajo očistek sildenafilu.

#### Raziskave in vivo:

Analiza podatkov populacijske farmakokinetike v kliničnih raziskavah je pokazala, da se očistek sildenafilu zmanjša pri sočasnem jemanju zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, eritromicina, cimetidina). Čeprav pri teh bolnikih niso ugotovili večje pogostosti neželenih učinkov, je pri sočasnem jemanju z zaviralci CYP3A4 priporočljiv začetni odmerek, tj. 25 mg.

Sočasno jemanje zaviralca proteaz HIV ritonavirja, ki je zelo močan zaviralec P450, je v stanju dinamičnega ravnovesja (500 mg dvakrat na dan) in sildenafilu (enkratni odmerek 100 mg) povzročilo 300 % (4-kratno) povečanje  $C_{max}$  sildenafilu in 1.000 % (11-kratno) povečanje AUC sildenafilu v plazmi. Po 24 urah je bila koncentracija sildenafilu v plazmi še vedno približno 200 ng/ml v primerjavi s približno 5 ng/ml v primeru, ko je bil sildenafilu apliciran sam. To se ujema z izrazitimi učinki ritonavirja na številne substrate P450. Sildenafilu ne vpliva na farmakokinetiko ritonavirja. Glede na te farmakokinetične ugotovitve sildenafilu ni priporočljivo jemati sočasno z ritonavirjem (glejte poglavje

4.4), največji odmerek sildenafilu pa nikakor ne sme preseči 25 mg v 48 urah.

Sočasna uporaba zaviralca proteaz HIV sakvinavirja, ki zavira CYP3A4, je v stanju dinamičnega ravnovesja (1200 mg trikrat na dan) in sildenafilu (enkratni odmerek 100 mg) povzročila 140-% povečanje  $C_{max}$  sildenafilu in 210 % povečanje AUC sildenafilu. Sildenafil ni vplival na farmakokinetiko sakvinavirja (glejte poglavje 4.2). Pri močnejših zaviralcih CYP3A4, npr. pri ketokonazolu in itrakonazolu, bi lahko pričakovali močnejše učinke.

Ob uporabi enega 100-mg odmerka sildenafilu hkrati z eritromicinom, zmernim zaviralcem CYP3A4, je v stanju dinamičnega ravnovesja (500 mg dvakrat na dan pet dni) prišlo do 182-% povečanja sistemske izpostavljenosti (AUC) sildenafilu. Pri normalnih zdravih moških prostovoljcih ni bilo opaziti učinkov azitromicina (tri dni po 500 mg na dan) na AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , konstanto hitrosti izločanja ali na poznejši razpolovni čas sildenafilu oz. njegovega glavnega presnove v obtoku. Cimetidin (800 mg), zaviralec citokroma P450 in nespecifični zaviralec CYP3A4, je ob sočasni uporabi s sildenafilom (50 mg) pri zdravih prostovoljcih povzročil 56-% povečanje koncentracije sildenafilu v plazmi.

Sok grenivke je šibek zaviralec presnove s CYP3A4 v črevesni steni in lahko povzroči rahlo zvišanje plazemske ravni sildenafilu.

Posamični odmerki antacida (magnezijevega ali aluminijevega hidroksida) niso vplivali na biološko uporabnost sildenafilu.

Posebne raziskave interakcij niso bile narejene za vsa zdravila, populacijske farmakokinetične analize niso pokazale vpliva na farmakokinetiko sildenafilu pri sočasnem zdravljenju z zdravili iz skupine zaviralcev CYP2C9 (npr. tolbutamid, varfarin, fenitoin) ali zaviralcev CYP2D6 (npr. selektivni zaviralci prevzema serotonina, triciklični antidepresivi), tiazidi in sorodnimi diuretiki, diuretiki Henlejeve zanke in diuretiki, ki varčujejo s kalijem, zaviralci ACE, zaviralci kalcijevih kanalčkov, antagonist adrenergičnih receptorjev beta ali induktorji presnove s CYP450 (npr. rifampicin ali barbiturati). V študiji pri zdravih moških prostovoljcih, ki so sočasno jemali antagonist endotelina, bosentan, (induktor CYP3A4 (zmeren), CYP2C9 in morda CYP2C19) v stanju dinamičnega ravnotežja (125 mg dvakrat na dan) in sildenafilu v stanju dinamičnega ravnotežja (80 mg trikrat na dan) je povzročilo 62,6 % in 55,4 % zmanjšanje AUC sildenafilu in  $C_{max}$ . Zato je pri sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, kot je rifampin, pričakovati, da bo povzročil večje znižanje plazemske koncentracije sildenafilu.

Nikorandil je mešanec aktivatorja kalijevih kanalčkov in nitrata. Zaradi nitratne sestavine je možno, da povzroči resno medsebojno učinkovanje s sildenafilom.

#### *Učinki sildenafilu na druga zdravila*

##### Raziskave in vitro:

Sildenafil je šibek zaviralec izoenzimov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4 citokroma P450 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ). Ker je največja koncentracija sildenafilu v plazmi po priporočenih odmerkih približno  $1 \mu M$ , ni verjetno, da bi sildenafil spremenil očistek substratov teh izoenzimov.

O interakcijah sildenafilu in nespecifičnih zaviralcev fosfodiesteraze, kot sta teofilin ali dipiridamol, ni podatkov.

##### Raziskave in vivo:

V skladu z znanimi učinki sildenafilu na pot dušikovega oksida/cGMP (glejte poglavje 5.1) je dokazano, da sildenafil stopnjuje hipotenzivne učinke nitratov, zato je njegova hkratna uporaba z donorji dušikovega oksida ali nitratu v kakršnikoli obliki kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Riociguat: Predklinične študije so pokazale dodaten učinek na sistemsko zniževanje krvnega tlaka ob

kombiniranju zaviralcev PDE5 z riociguatom. V kliničnih študijah so za riociguat dokazali, da povečuje hipotenzijske učinke zaviralcev PDE5. V proučevani populaciji niso odkrili dokazov o ugodnem kliničnem učinku kombinacije zdravil. Sočasna uporaba riociguata z zaviralci PDE5, vključno s sildenafilom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba sildenafilu pri bolnikih, ki jemljejo antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa, lahko pri maloštevilnih občutljivih posameznikih povzroči simptomatsko hipotenzijo. Verjetnost, da se to zgodi, je največja v štirih urah po odmerku sildenafilu (glejte poglavji 4.2 in 4.4). V treh specifičnih raziskavah interakcij med zdravili so bolnikom z benigno hiperplazijo prostate (BPH), pri katerih bolezen med zdravljenjem z doksazosinom ni napredovala, dali antagonist adrenergičnih receptorjev alfa doksazosin (4 mg in 8 mg) sočasno s sildenafilom (25 mg, 50 mg oz. 100 mg). Pri populacijah, ki so sodelovale v raziskavah, so opažali povprečno dodatno znižanje krvnega tlaka leže za 7/7 mmHg, 9/5 mmHg in 8/4 mmHg ter dodatno znižanje krvnega tlaka stoje za 6/6 mmHg, 11/4 mmHg in 4/5 mmHg. Ko so sildenafil in doksazosin sočasno uporabili pri bolnikih, pri katerih bolezen med zdravljenjem z doksazosinom ni napredovala, so poročali o redkih primerih simptomatske posturalne hipotenzije. V teh poročilih sta bili navedeni omotica in rahla vrtoglavica, ne pa sinkope.

Med sočasno uporabo sildenafilu (50 mg) in tolbutamida (250 mg) ali varfarina (40 mg), ki se presnavljata s CYP2C9, ni bilo pomembnih interakcij.

Sildenafil (50 mg) ni dodatno podaljšal časa krvavitve, podaljšanege že zaradi acetilsalicilne kisline (150 mg).

Sildenafil (50 mg) ni stopnjeval hipotenzivnih učinkov alkohola pri zdravih prostovoljcih s srednjo največjo koncentracijo alkohola v krvi 80 mg/dl.

Neželeni učinki se pri bolnikih, ki so dobivali placebo, niso razlikovali od neželenih učinkov pri bolnikih, ki so hkrati s sildenafilom jemali zdravila iz naslednjih skupin antihipertenzivov: diuretike, antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce ACE, antagoniste angiotenzina II, vazodilatacijsko in centralno delujoče antihipertenzive, zaviralce adrenergičnih nevronov, zaviralce kalcijevih kanalčkov in antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa. V namenski raziskavi interakcij, v kateri so bolniki z zvišanim krvnim tlakom sočasno jemali sildenafil (100 mg) in amlodipin, se je njihov sistolični krvni tlak, merjen leže, dodatno znižal za 8 mmHg, diastolični krvni tlak pa za 7 mmHg. Dodatno znižanje krvnega tlaka je bilo podobno kot pri dajanju samega sildenafilu zdravim prostovoljcem (glejte poglavje 5.1).

Sildenafil (100 mg) ni vplival na farmakokinetiko zaviralcev proteaz HIV sakvinavirja in ritonavirja (ki sta substrata CYP3A4) v stanju dinamičnega ravnovesja.

Pri zdravih moških prostovoljcih je sildenafil v stanju dinamičnega ravnotežja (80 mg trikrat na dan) povzročil 49,8 % povečanje AUC bosentana in 42 % povečanje  $C_{max}$  bosantana (125 mg dvakrat na dan).

Dodatek enkratnega odmerka sildenafilu sakubitrilu/valsartanu v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s hipertenzijo je bil povezan s pomembno večjim znižanjem krvnega tlaka v primerjavi z dajanjem samega sakubitrila/valsartana. Zato je v primeru uvedbe zdravljenja s sildenafilom pri bolnikih, ki se zdravijo s sakubitrilom/valsartanom, potrebna previdnost.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Zdravilo Vizarsin ni indicirano za uporabo pri ženskah.

Ni zadostnih in dobro nadzorovanih študij pri nosečnicah in doječih ženskah.

V raziskavah o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih po peroralnem dajanju

sildenafilu niso ugotovili pomembnih neželenih učinkov.

Ni bilo vpliva na gibljivost ali morfologijo semenčic zdravih prostovoljcev po enem samem 100 mg peroralnem odmerku sildenafilu (glejte poglavje 5.1).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

V kliničnih preizkušanjih s sildenafilom so poročali o omotici in spremembah vida, zato se morajo bolniki zavedati, kako se odzovejo na zdravilo Vizarsin, preden vozijo ali upravljajo stroje.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil sildenafilu temelji na 9570 bolnikih v 74 dvojno slepih s placebom nadzorovanih kliničnih preizkušanjih. Pri bolnikih, zdravljenih s sildenafilom, so v kliničnih preizkušanjih najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: glavobol, zardevanje, dispepsija, zamašenost nosu, omotica, navzea, vročinski oblivi, motnje vida, cianopsija in zamegljen vid.

Poročila o neželenih učinkih iz obdobja trženja zajemajo podatke več kot desetih let. Ker imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ne poročajo o vseh neželenih učinkih in ker vsi niso zajeti v podatkovni bazi o varnosti, pogostosti neželenih učinkov ne moremo zanesljivo določiti.

##### Seznam neželenih učinkov v preglednici

V spodnji preglednici so po organskih sistemih in po pogostosti navedeni vsi medicinsko pomembni neželeni učinki, ki so se v kliničnih študijah pojavljali pogosteje kot po jemanju placeba. Pogostost je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ( $> 1/10$ ), pogosti ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $> 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) in redki ( $> 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

Pogostost medicinsko pomembnih neželenih učinkov, o katerih so poročali v obdobju trženja, je navedena kot neznana.

V razvrstitvah po pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 1: Medicinsko pomembni neželeni učinki, o katerih so v nadzorovanih kliničnih preizkušanjih poročali pogosteje kot pri placebo, in medicinsko pomembni neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja.**

Organski sistem	Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )	Pogosti ( $\geq 1/100$ in $< 1/10$ )	Občasni ( $\geq 1/1000$ in $< 1/100$ )	Redki ( $\geq 1/10000$ in $< 1/1000$ )
Infekcijske in parazitske bolezni			rinitis	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	zaspanost, hipestezija	cerebrovaskularni insult, tranzitorni ishemični napad, konvulzije,* ponavljajoče

				konvulzije,* sinkopa
Očesne bolezni		motnje zaznavanja barv**, motnje vida, zamegljen vid	motnje solzenja***, bolečine v očeh, fotofobija, fotopsija, očesna hiperemija, občutek svetlosti pri gledanju, konjunktivitis	neareritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION), * zapora mrežnične vene,* krvavitev mrežnice, arteriosklerotična retinopatija, motnje mrežnice, glavkom, izpad vidnega polja, diplopija, zmanjšanje ostrine vida, miopija, astenopija, motnjave v steklovini, motnje šarenice, midriaza, videnje svetlobnih krogov, očesni edem, oteklost oči, očesna bolezen, hiperemija veznice, draženje oči, nenormalen občutek v očeh, edem vek, obarvanje beločnice
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavica, tinitus	oglušlost
Srčne bolezni			tahikardija, palpitanje	nenadna srčna smrt,* miokardni infarkt, ventrikularna aritmija,* atrijska fibrilacija, nestabilna angina pectoris
Žilne bolezni		zardevanje, vročinski oblivi	hipertenzija, hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		zamašenost nosu	epistaksa, zamašenost sinusov	stiskanje v grlu, edem nosu, suha nosna sluznica
Bolezni prebavil		navzea, dispepsija	gastroezofagealna refluksna bolezen, bruhanje, bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta	hipestezija ust
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS),*



				toksična epidermalna nekroliza (TEN)*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mialgija, bolečine v okončinah	
Bolezni sečil			hematurija	
Motnje reprodukcije in dojk				krvavitev iz penisa, priapizem,* hematospermija, dolgotrajna erekcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			bolečine v prsnem košu, utrujenost, občutek vročine	razdražljivost
Preiskave			zvišan srčni utrip	

\*O tem so poročali v obdobju trženja

\*\*Motnje zaznavanja barv: kloropsija, kromatopsija, cianopsija, eritropsija in ksantopsija

\*\*\*Motnje solzenja: suhe oči, motnje solzenja in povečanje solzenje

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

V raziskavah, v katerih so pri zdravih prostovoljcih ugotavljali učinek enega, do 800-mg odmerka, so bili neželeni učinki podobni kot pri manjših odmerkih, le pogostejši in izrazitejši. 200-mg odmerek ni bil bolj učinkovit, povečala pa se je pogostost neželenih učinkov (glavobola, zardevanja, omotice, dispneje, zamašenega nosu, sprememb vida).

### Zdravljenje

Pri prevelikem odmerjanju je treba uvesti standardno podporno zdravljenje. Ker je večina sildenafilna vezana na beljakovine v plazmi in se ne izloča v seču, ni pričakovati, da bi hemodializa pospešila očistek.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni sečil, zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije; oznaka ATC: G04BE03.

### Mehanizem delovanja

Sildenafil je peroralno zdravilo za zdravljenje erektilne disfunkcije. V naravnih okoliščinah, tj. ob spolni stimulaciji, s povečanjem dotoka krvi v penis obnovi okvarjeno erektilno funkcijo.

Fiziološki mehanizem, odgovoren za erekcijo penisa, vključuje sproščanje dušikovega oksida (NO) v *corpus cavernosum* med spolno stimulacijo. Dušikov oksid aktivira encim gvanilatciklazo. Posledica je povečanje koncentracije cikličnega gvanozinmonofosfata (cGMP), kar povzroči sprostitvev gladkih mišic v *corpusu cavernosumu* in omogoči dotok krvi.

Sildenafil je močan in selektiven zaviralec za cGMP specifično fosfodiesterazo tipa 5 (PDE5) v *corpusu cavernosumu*, kjer PDE5 razgrajuje cGMP. Sildenafil periferno vpliva na erekcijo. Relaksacijski učinek sildenafilu na izolirani človeški *corpus cavernosum* ni neposreden, a močno okrepi relaksacijski učinek NO na to tkivo. Ko je pot NO/cGMP aktivirana, kot se zgodi pri spolni stimulaciji, zavrtje PDE5 s sildenafilom poveča koncentracijo cGMP v *corpusu cavernosumu*. Zato je za doseganje želenih farmakoloških učinkov sildenafilu potrebna spolna stimulacija.

### Farmakodinamični učinki

Raziskave *in vitro* so pokazale, da je sildenafil selektiven za PDE5, ki je vpletena v erekcijsko dogajanje. Njegov učinek na PDE5 je močnejši od učinka na druge znane fosfodiesteraze. Za PDE5 je 10-krat bolj selektiven kot za PDE6, ki je vključena v fototransdukcijsko pot v mrežnici. V največjih priporočenih odmerkih je selektivnost 80-kratna v primerjavi s PDE1 in prek 700-kratna v primerjavi s PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 in 11. Selektivnost sildenafilu je več kot 4000-krat večja za PDE5 kot za PDE3 – za cAMP specifično izoobliko fosfodiesteraze, ki sodeluje pri nadzoru krčljivosti srca.

### Klinična učinkovitost in varnost

Dve klinični raziskavi sta bili namenjeni oceni časa, v katerem lahko sildenafil po zaužitju odmerka kot odziv na spolno stimulacijo povzroči erekcijo. V raziskavi s pletizmografijo penisa (RigiScan) in uporabo sildenafilu na prazen želodec je bil srednji čas do začetka delovanja pri bolnikih, ki so dosegli erekcijo s 60-% čvrstostjo (zadostno za spolni odnos), 25 minut (razpon od 12 do 37 minut). V posebni raziskavi z RigiScanom so ugotovili, da lahko sildenafil povzroči erekcijo kot odziv na spolno stimulacijo še 4 do 5 ur po zaužitju odmerka.

Sildenafil povzroči blago in prehodno znižanje krvnega tlaka, ki večinoma nima kliničnih učinkov. Srednje največje znižanje sistoličnega krvnega tlaka, merjenega leže, je bilo po 100-mg peroralnem odmerku sildenafilu 8,4 mmHg. Ustrezna sprememba diastoličnega krvnega tlaka, merjenega leže, je bila 5,5 mmHg. To znižanje krvnega tlaka je v skladu z vazodilatacijskimi učinki sildenafilu in je verjetno posledica povečane koncentracije cGMP v žilnem gladkem mišičju. Enkratni peroralni odmerek do 100 mg sildenafilu pri zdravih prostovoljcih ni povzročil klinično pomembnih sprememb na EKG-ju.

V raziskavi hemodinamičnih učinkov enkratnega peroralnega 100-mg odmerka sildenafilu pri 14 bolnikih s hudo boleznijo koronarnih arterij (> 70-% stenoza vsaj ene koronarne arterije) se je srednji sistolični tlak v mirovanju v primerjavi z izhodiščem znižal za 7 %, povprečni diastolični tlak v mirovanju pa za 6 %. Srednji pljučni sistolični krvni tlak se je zmanjšal za 9 %. Sildenafil ni vplival na minutni volumen srca in ni poslabšal pretoka krvi skozi stenotične koronarne arterije.

Dvojno slepa s placebom nadzorovana raziskava z obremenitvenim testiranjem pri 144 bolnikih z erektilno disfunkcijo in kronično stabilno angino pectoris, ki so redno jemali zdravila za zdravljenje angine pectoris (razen nitratov). Rezultati niso dokazali klinično pomembnih razlik, pri sildenafilu v primerjavi s placebom v času do pojava omejujoče angine pectoris.

Pri nekaterih preiskovancih so s Farnsworth-Munsellovim testom s 100 barvnimi odtenki 1 uro po 100-mg odmerku ugotovili blage in prehodne spremembe razločevanja barv (modra/zelena); 2 uri po odmerku ta učinek ni bil več opazen. Domnevni mehanizem spremembe razločevanja barv je zavrtje PDE6, ki sodeluje pri fototransdukcijski kaskadi v mrežnici. Sildenafil ne vpliva na ostrino vida ali razločevanje kontrasta. V majhni s placebom nadzorovani raziskavi pri bolnikih s potrjeno zgodnjo starostno degeneracijo makule (n = 9) sildenafil v enkratnem 100-mg odmerku ni pomembno vplival na preiskave vida (ostrina vida, Amslerjeva mrežica, ločevanje barv na simuliranem semaforju, Humphreyev perimeter in fotostres).

Sildenafil po enem samem 100-mg peroralnem odmerku ni vplival na gibljivost ali morfologijo

semenčic zdravih prostovoljcev (glejte poglavje 4.6).

#### *Dodatne informacije o kliničnih preizkušanjih*

V kliničnih preizkušanjih je sildenafil dobivalo več kot 8000 bolnikov, starih od 19 do 87 let. Zastopane so bile naslednje skupine bolnikov: starostniki (19,9 %), bolniki z zvišanim krvnim tlakom (30,9 %), sladkorno boleznijo (20,3 %), ishemično boleznijo srca (5,8 %), hiperlipidemijo (19,8 %), poškodbo hrbtenjače (0,6 %), depresijo (5,2 %), transuretralno resekcijo prostate (3,7 %) in po radikalni prostatektomiji (3,3 %). Naslednje skupine niso bile zadovoljivo zastopane ali pa so bile iz kliničnih preizkušanj izključene: bolniki po operacijah na medenici, po radioterapiji, s hudo ledvično ali jetrno okvaro in bolniki z nekaterimi kardiovaskularnimi motnjami (glejte poglavje 4.3).

V preizkušanjih z vnaprej določenim odmerkom je bil delež bolnikov, ki so navajali, da jim je zdravilo izboljšalo erekcije, 62-% (25 mg), 74-% (50 mg) oz. 82-% (100 mg) v primerjavi s 25-% deležem pri bolnikih, ki so dobivali placebo. V nadzorovani kliničnih preizkušanjih je bil delež prekinitev zaradi sildenafila majhen in primerljiv s placebom.

V vseh preizkušanjih skupaj so bili deleži bolnikov, ki so po sildenafilu navajali izboljšanje, naslednji: 84 % bolnikov s psihogeno erektilno disfunkcijo, 77 % z mešano erektilno disfunkcijo, 68 % z organsko erektilno disfunkcijo, 67 % starostnikov, 59 % s sladkorno boleznijo, 69 % z ishemično boleznijo srca, 68 % z zvišanim krvnim tlakom, 61 % z transuretralno resekcijo prostate, 43 % z radikalno prostatektomijo, 83 % s poškodbo hrbtenjače in 75 % z depresijo. Varnost in učinkovitost sildenafila sta se ohranili tudi v dolgoročnih preizkušanjih.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Sildenafil se hitro absorbira. Največjo plazemsko koncentracijo doseže v 30 do 120 minutah (srednji čas je bil 60 minut) po peroralni uporabi na prazen želodec. Srednja absolutna peroralna biološka uporabnost je 41-% (razpon od 25 do 63 %). Po peroralni uporabi sildenafila se AUC in  $C_{\max}$  v priporočenem razponu odmerkov (od 25 do 100 mg) povečujeta sorazmerno z odmerkom.

Če se sildenafil jemlje s hrano, se stopnja absorpcije zmanjša s srednjo zakasnitvijo  $t_{\max}$  60 minut in s srednjim zmanjšanjem  $C_{\max}$  za 29 %.

### Porazdelitev

Srednji volumen porazdelitve ( $V_d$ ) sildenafila v stanju dinamičnega ravnovesja je 105 l, kar kaže, da se porazdeli v tkiva. Po enkratnem 100-mg peroralnem odmerku je srednja največja celotna koncentracija sildenafila v plazmi približno 440 ng/ml (CV 40 %). Ker se sildenafil (in njegov glavni krožeči N-desmetilni presnovek) 96-% veže na beljakovine v plazmi, je srednja največja plazemska koncentracija prostega sildenafila 18 ng/ml (38 nM). Vezava na beljakovine ni odvisna od celotne koncentracije zdravila.

Pri zdravih prostovoljcih, ki so dobili sildenafil (en 100-mg odmerek), je bilo v ejakulatu 90 minut po uporabi manj kot 0,0002 % (povprečno 188 ng) uporabljenega odmerka.

### Biotransformacija

Sildenafil v glavnem odstranjujeta jetrna mikrosomska izoenzima CYP3A4 (glavna pot) in CYP2C9 (manj pomembna pot). Glavni presnovek v obtoku je posledica N-demetilacije sildenafila. Selektivnost tega presnovka za fosfodiesteraze je podobna sildenafilovi, njegov vpliv na PDE5 pa *in vitro* znaša približno 50 % vpliva prvotnega zdravila. Koncentracija tega presnovka v plazmi znaša približno 40 % koncentracije sildenafila. N-desmetilni presnovek se presnavlja naprej; končni razpolovni čas je približno 4 ure.

### Izločanje

Celotni telesni očistek sildenafila je 41 l/h, razpolovni čas terminalne faze pa je od 3 do 5 ur. Sildenafil

se po peroralni in intravenski uporabi izloča v obliki presnovkov, pretežno z blatom (približno 80 % peroralnega odmerka) in v manjši meri s sečem (približno 13 % peroralnega odmerka).

#### *Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov*

##### Starejši:

Pri zdravih starejših prostovoljcih (starih 65 let ali več) je bil očistek sildenafilu manjši, zato je bila koncentracija sildenafilu in aktivnega N-desmetilnega presnovka v plazmi za približno 90 % večja kot pri mlajših zdravih prostovoljcih (od 18 do 45 let). Zaradi starostno pogojenih razlik v vezavi na beljakovine v plazmi so se plazemske koncentracije prostega sildenafilu ustrezno povečale za približno 40 %.

##### Okvarjeno ledvično delovanje:

Pri prostovoljcih z blago do zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 30 do 80 ml/min) farmakokinetika sildenafilu po enkratnem 50-mg peroralnem odmerku ni bila spremenjena. Srednja AUC N-desmetilnega presnovka se je povečala za do 126 %, srednji  $C_{max}$  pa za do 73 % v primerjavi s prostovoljci primerljive starosti brez ledvične okvare. Vendar te razlike zaradi velike variabilnosti med posamezniki niso bile statistično značilne. Pri prostovoljcih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) se je očistek sildenafilu zmanjšal, to pa je povzročilo povprečno povečanje AUC za 100 % in  $C_{max}$  za 88 % v primerjavi s prostovoljci primerljive starosti brez ledvične okvare. Poleg tega sta se pomembno povečali tudi AUC (za 200 % in  $C_{max}$  (za 79 % ) N-desmetilnega presnovka.

##### Okvarjeno jetrno delovanje

Pri prostovoljcih z blago do zmerno cirozo jeter (Child-Pugh A in B) je bil očistek sildenafilu zmanjšan, kar je povzročilo povečanje AUC (84 %) in  $C_{max}$  (47 %) v primerjavi s prostovoljci primerljive starosti brez jetrne okvare. Farmakokinetika sildenafilu pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni raziskana.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### *Jedro tablete:*

mikrokristalna celuloza (E460)  
kalcijev hidrogenfosfat  
premreženi natrijev karmelozat  
hipromeloza (E464)  
magnezijev stearat (E470b)

#### *Filmska obloga:*

laktoza monohidrat  
hipromeloza (E464)  
titanov dioksid (E171)  
triacetin (E1518)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot (PVC-folija/Al-folija): 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

Pretisni omot (perforiran pretisni omot za enkratni odmerek, PVC-folija/Al-folija): 4 x 1, 8 x 1 ali 12 x 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### *Vizarsin 25 mg filmsko obložene tablete*

1 filmsko obložena tableta: EU/1/09/551/001

4 x 1 filmsko obložena tableta: EU/1/09/551/002

8 x 1 filmsko obložena tableta: EU/1/09/551/003

12 x 1 filmsko obložena tableta: EU/1/09/551/004

### *Vizarsin 50 mg filmsko obložene tablete*

1 filmsko obložena tableta: EU/1/09/551/005

4 x 1 filmsko obložena tableta: EU/1/09/551/006

8 x 1 filmsko obložena tableta: EU/1/09/551/007

12 x 1 filmsko obložena tableta: EU/1/09/551/008

### *Vizarsin 100 mg filmsko obložene tablete*

1 filmsko obložena tableta: EU/1/09/551/009

4 x 1 filmsko obložena tableta: EU/1/09/551/010

8 x 1 filmsko obložena tableta: EU/1/09/551/011

12 x 1 filmsko obložena tableta: EU/1/09/551/012

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. september 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 16. maj 2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.