

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕК

VIAGRA/ ВИАГРА 25 mg филм-обложена таблета
VIAGRA/ ВИАГРА 50 mg филм-обложена таблета
VIAGRA/ ВИАГРА 100 mg филм-обложена таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи силденафил цитрат еквивалентен на 25, 50 или 100 mg силденафил.

Експииенси со познат ефект

Таблета ВИАГРА од 25 mg

Секоја таблета од 25 mg содржи 0,9 mg лактоза (како монохидрат).

Таблета ВИАГРА од 50 mg

Секоја таблета од 50 mg содржи 1,7 mg лактоза (како монохидрат).

Таблета ВИАГРА од 100 mg

Секоја таблета од 100 mg содржи 3,5 mg лактоза (како монохидрат).

Комплетниот список на експииенсиите видете го во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Таблета ВИАГРА од 25 mg:

Сини таблети, со заоблена-дијамантска форма, означени на едната страна со “VIAGRA”, а на другата со “VGR 25”.

Таблета ВИАГРА од 50 mg:

Сини таблети, со заоблена-дијамантска форма, означени на едната страна со “VIAGRA”, а на другата со “VGR 50”.

Таблета ВИАГРА од 100 mg:

Сини таблети, со заоблена-дијамантска форма, означени на едната страна со “VIAGRA”, а на другата со “VGR 100”.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

ВИАГРА е индицирана кај возрасни мажи со еректилна дисфункција, односно неможност да се постигне или да се одржи ереција на пенисот којашто ќе биде доволна за задоволителен сексуален настап.



За да биде ефикасна ВИАГРА, потребна е сексуална стимулација.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Дозирање

Употреба кај возрасни:

Препорачаната доза е 50 mg, земена по потреба околу еден час пред сексуалната активност. Во зависност од ефикасноста и толерантноста, дозата може да се зголеми до 100 mg, или да се намали на 25 mg. Максималната препорачана доза е 100 mg. Максималната препорачана фреквенција е еднаш дневно. Ако ВИАГРА се зема со храна, почетокот на дејството на лекот може да биде одложен, за разлика од администрацијата на гладно (види дел 5.2).

Посебни популации

Постари

Кај постари пациенти не е потребно приспособување на дозата (≥ 65 години).

Ренално оштетување

Препораките за дозирање опишани во „Употреба кај постари“ се однесуваат и за пациенти со умерено до средно тешко ренално нарушување (клиренс на креатининот = 30-80 mL/мин). Бидејќи клиренсот на силденафил е намален кај пациенти со тешко ренално нарушување (клиренс на креатинин < 30 mL/мин) треба да се земе доза од 25 mg. Врз основа ефикасноста и толерантноста, дозата може да се зголемува постепено до 50 mg, најмногу до 100 mg, како што ќе биде потребно..

Хепатално оштетување

Бидејќи клиренсот на силденафил е намален кај пациентите со хепатално нарушување (на пр. цирроза) треба да се земе предвид доза од 25 mg. Во зависност од ефикасноста и толерантноста, дозата може да се зголеми постепено до 50 mg, најмногу до 100 mg, како што ќе биде потребно.

Педијатриска популација

ВИАГРА не е индицирана кај лица под 18 години.

Употреба кај пациенти што земаат други лекови:

Почетна доза од 25 mg треба да се земе предвид кај пациенти кои истовремено примаат терапија со СУР 3A4 инхибитори, со исклучок на ритонавирот чијашто истовремена администрација не е препорачлива (види дел 4.5).

Со цел да се минимизира можноста за развој на постурална хипотензија, пациентите што примаат третман со алфа-блокатори треба да се стабилизирани со терапија со α -блокатор пред започнувањето на третманот со силденафил. Според тоа, треба да се земе предвид започнување на терапијата со доза од 25 mg силденафил (види дел 4.4 и 4.5).

Начин на администрација

За орална употреба.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанца или на некој од ексципиентите наведени во поглавје 6.1.



Во склад со познатите ефекти на силденафилот врз циклусот азотен оксид/цикличен гванозин монофосфат (сGMP) (види дел 5.1), се покажало дека силденафилот ги потенцира хипотензивните ефекти на нитратите, и оттука, истовремената администрација со донори на азотен оксид (како што се амил нитрит или нитрати во која било форма) е контраиндицирана.

Истовремената употреба на PDE5 инхибиторите, вклучително и силденафил, со стимулаторите за гванилат-циклаза, како што е риоцигуат, е контраиндикативна бидејќи може да доведе до симптоматска хипотензија (погледнете го делот 4.5).

Препаратите за третман на еректилна дисфункција, вклучително и силденафилот, не треба да се употребуваат кај мажи на кои не им се препорачува сексуална активност (на пр. пациенти со тешки кардиоваскуларни нарушувања, како нестабилна ангина пекторис или тешка срцева инсуфициенција).

ВИАГРА е контраиндицирана кај пациенти кои го изгубиле видот на едното око поради неартериска anteriор исхемична оптичка невропатија (НАИОН), без разлика дали оваа појава била поврзана или не со претходно изложување на PDE5 инхибитор (види дел 4.4).

Безбедноста на силденафил не е испитувана кај следните подгрупи пациенти и поради тоа неговата употреба кај нив е контраиндицирана: тешко хепатално нарушување, хипотензија (крвен притисок под $< 90/50$ mmHg), историја на неодамнешен инсулт или инфаркт на миокард и познати наследни дегенеративни нарушувања на ретината како на пр. *ретинитис пигментоса* (мал број од овие пациенти имаат генетички нарушувања на ретиналните фосфодиестерази).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Пред да се разгледува фармаколошкиот третман, треба да се земат анамнестички податоци и да се направи физикален преглед за да се постави дијагноза на еректилна дисфункција и да се определат можните основни причини за болеста.

Кардиоваскуларни ризични фактори

Пред започнувањето на каков било третман на еректилната дисфункција, лекарот треба да го има предвид кардиоваскуларниот статус на пациентот, бидејќи постои извесен степен на ризик поврзан со сексуалната активност. Силденафилот има вазодилаторни својства кои резултираат со умерено и преодно намалување на крвниот притисок (види дел 5.1). Пред препишувањето на силденафил, лекарите треба внимателно да разгледаат дали е возможно нивниот пациент со одредени постоечки болести несакано да реагира на таквите вазодилаторни дејства, особено во комбинација со сексуална активност. Во пациенти со зголемена осетливост на вазодилатори се вбројуваат и тие со опструкција на левовентрикуларниот “outflow” (на пр. стеноза на аорта, хипертрофична опструктивна кардиомиопатија), или тие со редок синдром на мултипла системска атрофија манифестирана со тешко нарушена автономна контрола на крвниот притисок.

ВИАГРА го потенцира хипотензивниот ефект на нитратите (види дел 4.3).

Во постмаркетиншката фаза биле забележани сериозни кардиоваскуларни несакани дејства, вклучително инфаркт на миокардот, нестабилна ангина, ненадејна срцева смрт, вентрикуларна аритмија, цереброваскуларна хеморагија, транзитна исхемична атака, хипертензија и хипотензија коишто временски се поклопувале со употребата на ВИАГРА. Кај повеќето од пациентите, но не кај сите, веќе постоеле кардиоваскуларни фактори на ризик. Многу од забележаните појави настапиле во тек или непосредно после сексуалниот однос, а неколку се јавиле непосредно по употребата на ВИАГРА без сексуална активност. Не е можно да се утврди дали овие појави биле директно поврзани со овие фактори или со други.



Пријапизам

Препаратите за третман на еректилна дисфункција, вклучително и силденафил, треба да се употребуваат претпазливо кај пациенти со анатомски деформации на пенисот (како на пр. ангулација, фиброза на кавернозното тело или Пејронијева болест), или кај пациенти со предиспозиции за пријапизам (како на пр. српеста анемија, мултипен миелом или леукемија).

Пролонгираната ерекција и пријапизмот се регистрирани со силденафил во постмаркетиншкото искуство. Во случај на ерекција која трае повеќе од 4 часа, пациентот треба да побара итна медицинска помош. Ако пријапизмот не се третира веднаш, може да дојде до оштетување на ткивото на пенисот и трајна загуба на потенцијата.

Истовремена употреба со други инхибитори за PDE5 и други третмани за еректилна дисфункција

Безбедноста и ефикасноста на комбинациите на силденафил со други инхибитори за PDE5 или други терапии што содржат силденафил (REVATIO) за третман на пулмонарна артериска хипертензија (ПАН) или други терапии за еректилна дисфункција не се испитани. Поради тоа не се препорачува употреба на вакви комбинации.

Влијание врз видот

Забележани се спонтани случаи на визуелно оштетување кои биле поврзани со употребата на силденафил и други PDE5 инхибитори (видете поглавје 4.8). Спонтано и во студија за следење поврзана со внесот на силденафил и на други инхибитори на PDE5 (видете поглавје 4.8), пријавени се случаи на неартериска anteriorna исхемична оптичка неуропатија, што е ретка појава. На пациентите треба да им се советува дека во случај на какво било ненадејно оштетување на видот, треба да престанат да земаат ВИАГРА и веднаш да се консултираат со лекарот (види дел 4.3).

Истовремена употреба со ритонавир

Не се препорачува истовремена администрација на силденафил и ритонавир (види дел 4.5).

Истовремена употреба со алфа-блокатори

Се советува претпазливост кога силденафил се администрира кај пациенти кои земаат α -блокатор, бидејќи истовремената администрација може да доведе до симптоматска хипотензија кај мал број осетливи лица (види дел 4.5). Ова најверојатно се случува во тек на првите 4 часа после употребата на силденафил. Со цел да се минимизира можноста за развој на постурална хипотензија, пациентите треба да бидат хемодинамски стабилни на терапија со α -блокатор пред започнувањето на третманот со силденафил. Треба да се земе предвид започнување со доза од 25 mg силденафил (види дел 4.2). Понатаму, лекарите треба да ги советуваат пациентите што да прават при појава на постурални хипотензивни симптоми.

Појави на крвање

Испитувањата *in vitro* со човечки тромбоцити укажуваат дека силденафил го потенцира антиагрегациониот ефект на натриум нитропрусидот. Нема сигурна информација за администрацијата на силденафил кај пациенти со нарушување во коагулацијата или со активен пептичен улкус. Поради тоа кај вакви пациенти силденафил треба да се администрира само после внимателна проценка на ризикот и користа.

Експииенси



Филм-обвивката на таблетите содржи лактоза. ВИАГРА не треба да употребуваат мажи кои имаат ретко вродено нарушување со интолеранција на гликоза, недостаток на вкупна лактаза или гликоза-галактоза малабсорбција.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една таблета. Пациентите со исхрани со ниски нивоа на натриум може да бидат информирани дека за овој лек може да се каже дека и не содржи натриум.

Жени

ВИАГРА не е индицирана за употреба кај жени.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Дејство на други медицински производи врз силденафил

Испитувања in vitro

Најважни медијатори во метаболизмот на силденафил се изоформите 3A4 (главен начин) и 2C9 (спореден) на цитохром P450 (CYP). Поради тоа инхибиторите на овие изоензими може да го намалат клиренсот на силденафил и индукторите на овие изоензими може да го покачат клиренсот на силденафил..

Испитувања in vivo

Широките фармакокинетски анализи на податоците од клиничките испитувања укажуваат на намалување на клиренсот на силденафил кога е администриран истовремено со инхибитори на CYP3A4 (како што се кетоконазол, еритромицин, циметидин). Иако кај овие пациенти не е забележана зголемена инциденца на несакани појави, кога силденафилот се администрира истовремено со CYP3A4 инхибитори, треба да се земе предвид употребата на доза од 25 mg.

Риоцигуат: претклиничките испитувања покажуваат ефект на намалување во додатокот на системскиот крвен притисок кога PDE5 инхибиторите се комбинираат со риоцигуат. Во клиничките студии се докажува дека риоцигуат ги зголемува хипотензивните ефекти на PDE5 инхибиторите. Не постои доказ за корисен клинички ефект од комбинацијата при направените студии. Истовремената употреба на риоцигуат со PDE5 инхибиторите, вклучително и силденафил, е контраиндикативна (погледнете го делот 4.3).

Истовремената администрација со инхибиторот на HIV протеазата - ритонавир, кој е високопотентен инхибитор на P450, при "steady state" (500 mg 2 x дневно) со силденафил (100 mg еднократна доза) резултира со зголемување на C_{max} на силденафил за 300 % (4-кратно) и зголемување на AUC на силденафил во плазма за 1000 % (11-кратно). После 24 часа, нивото на силденафил во плазмата било се уште околу 200 ng/mL, споредено со околу 5 ng/mL кога бил администриран само силденафил. Ова е во согласност со забележаните ефекти на ритонавирот врз низа супстрати на P450. Силденафилот нема ефекти врз фармакокинетиката на ритонавир. Врз основа на овие фармакокинетски резултати не се препорачува истовремена администрација на силденафил со ритонавир (види дел 4.4) и при каква било појава максималната доза на силденафил во никој случај не треба да надмине 25 mg за време од 48 часа.

Истовремената администрација со HIV протеаза инхибиторот - саквинавир, инхибитор на CYP3A4, при "steady state" (1200 mg 3 x дневно) со силденафил (100 mg еднократна доза) резултира со зголемување на C_{max} на силденафил за 140 % и зголемување на AUC на силденафил за 210 %. Силденафилот нема ефекти врз фармакокинетиката на саквинавир (види дел 4.2). Поголеми ефекти се очекуваат од посилните инхибитори на CYP3A4 како што се кетоконазол и итраконазол.



Кога еднократна доза од 100 mg силденафил била администрирана со еритромицин, умерен инхибитор на CYP3A4, при "steady state" (500 mg 2 x дневно во тек на 5 дена), се јавило зголемување во системското изложување на силденафилот (AUC) за 182 %. Кај нормални здрави машки доброволци, немаше доказ за делувањето на азитромицин (500 mg дневно во тек на 3 дена) на AUC, C_{max} , t_{max} , елиминационата стапка, или на последователниот полуживот на силденафил или на неговите основни циркулирачки метаболити. Циметидинот (800 mg), инхибитор на цитохром P450 и неспецифичен инхибитор на CYP3A4, предизвикал зголемување на плазма-концентрацијата на силденафил (50 mg) за 56% при еднократна администрација кај здрави доброволци.

Сокот од грејпфрут е слаб инхибитор на CYP3A4 во метаболизмот на сидот на цревата и може да доведе до умерено зголемување на плазма нивоата на силденафилот.

Еднократна доза на антацид (магнезиум хидроксид/алуминиум хидроксид) не влијае врз биорасположливоста на силденафил.

Иако не биле изведени специфични испитувања за интеракции на сите медицински производи, широките фармакокинетски анализи не покажале дека ефекти врз фармакокинетиката на силденафилот при истовремен третман со групите CYP2C9 инхибитори (како што се толбутамидот, варфаринот), инхибиторите на CYP2D6 (како што се селективните инхибитори на "reuptake" на серотонинот, трицикличните антидепресиви), групата тијазиди и сродни диуретици, диуретиците кои штетаат калиум, АЦЕ инхибиторите, блокаторите на калциумовите канали, β -блокатори или индукторите на CYP450 метаболизмот (како на пр. рифампицинот, барбитуратите). Во студиите со здрави машки волонтери, истовремената администрација на антагонист на ендотелин, босентан (индуктор на CYP3A4 [умерен], CYP2C9 и веројатно CYP2C19) во стабилна состојба (125 mg двапати дневно) со силденафил во стабилна состојба (80 mg трипати дневно) доведе до 62,6% и 55,4% намалување на силденафил во AUC и C_{max} соодветно. Затоа, истовремената употреба на силни индуктори на CYP3A4, како рифампин се очекува да доведе до поголемо намалување на концентрациите на силденафил во плазмата.

Никорандил е хибрид на активатор на калиумски канали и нитрат. Поради нитратната компонента тој резултира со сериозни интеракции со силденафилот.

Дејство на силденафил врз други медицински производи

Испитувања in vitro

Силденафилот е слаб инхибитор на цитохром P450 изоформите 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Имајќи го предвид пикот на плазма концентрацијата на силденафилот од околу 1 μM после препорачаните дози, не е веројатно дека ВИАГРА ќе го промени клиренсот на супстратите од овие изоензими.

Нема податоци за интеракции на силденафилот со неспецифичните инхибитори на фосфодиестеразата какви што се теофилинот или дипиридамолот.

Испитувања in vivo

Во склад со познатите ефекти на силденафилот врз циклусот азотен оксид/cGMP (види дел 5.1), се покажало дека силденафил ги потенцира хипотензивните ефекти на нитратите, и оттука, истовремената администрација со донори на азотен оксид или нитрати во која било форма е контраиндицирана (види дел 4.3).

Истовремената администрација на силденафил со α -блокатор кај мал број осетливи лица може да доведе до симптоматска хипотензија. Ова, најверојатно, се јавува во првите 4 часа по дозирањето (види дел 4.2 и 4.4). Во три испитувања на специфични лек-лек интеракции, биле истовремено администрирани α -блокаторот доксазосин (4 mg и 8 mg) и силденафил (25 mg, 50 mg или 100 mg)



кај пациенти со бенигна хиперплазија на простата (БХП) стабилизирана со терапија со доксазосин. Кај испитуваните, просечните дополнителни намалувања на крвниот притисок во легната положба биле 7/7 mmHg, 9/5 mmHg и 8/4 mmHg, а во стоечка положба биле 6/6 mmHg, 11/4 mmHg и 4/5 mmHg, респективно. Кога силденафил и доксазосин биле администрирани истовремено кај пациенти стабилизирани со доксазосин, не многу често била забележана симптоматска постурална хипотензија. Била забележана вртоглавица и зашеметеност, но не и синкопа.

Не се докажани значајни интеракции при истовремена администрација на силденафил (50 mg) со толбутамид (250 mg) или со варфарин (40 mg), иако обата се метаболизираат со помош на CYP2C9.

Силденафил (50 mg) не го зголемува продолженото време на крвавење предизвикано од ацетилсалицилната киселина (150 mg).

Силденафил (50 mg) не го потенцира хипотензивното дејство на алкохолот кај здрави доброволци со средно максимално ниво на алкохол во крвта од 80 mg/dl.

Групното испитување на следните класи анихипертензивни лекови: диуретици, β -блокатори, АЦЕ инхибитори, анготензин II антагонисти, вазодилататори и антихипертензиви со централно дејство, блокатори на адренергични неврони, блокатори на калциумови канали и α -блокатори не покажало разлика во профилот на несаканите дејства кај пациентите кои употребувале силденафил, во споредба со плацебо терапијата. Во една посебна студија за интеракција на силденафил (100mg) употребен истовремено со амлодипин кај пациенти со хипертензија, имало дополнителни намалувања на систолниот притисок од 8 mmHg и на дијастолниот од 7 mmHg, во лежечка положба. Овие дополнителни намалувања на крвниот притисок биле со слична големина како тие на силденафилот употребен сам кај здрави доброволци (види дел 5.1).

Силденафил (100 mg) не влијае врз фармакокинетиката во состојба на динамичка рамнотежа на инхибиторите на HIV протеазата, саквинавир и ритонавир, обата супстрати на CYP3A4.

Кај здравите машки волонтери, силденафил во стабилна состојба (80 мг трипати дневно) доведе до зголемување од 49,8% во AUC на босентан и зголемување од 42% на C_{max} на босентан (125 мг двапати дневно)

Додавањето на единечна доза на силденафил на сакубитрил/валсартан при стабилна состојба кај пациенти со хипертензија беше поврзано со значително поголемо намалување на крвниот притисок во споредба со администрацијата на сакубитрил/валсартан самостојно. Затоа, треба да се внимава кога силденафил се иницира кај пациенти третирани со сакубитрил/валсартан.

4.6 Плодност, бременост и доење

ВИАГРА не е индицирана за употреба кај жени.

Нема соодветни и добро контролирани студии кај бремени жени или жени што дојат.

При репродукциските студии кај стаорци и зајаци не се најдени никакви значајни несакани дејства после перорална употреба на силденафил.

Немаше влијание врз подвижноста на сперматозоидите или врз морфологијата по единични орални дози од 100 мг силденафил кај здрави волонтери (видете поглавје 5.1).

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

VIAGRA може да има мало влијание врз способноста за возење и управување со машини.



Вртоглавица и промени во видот биле пријавени при клинички испитувања со силденафил, затоа пациентите треба да знаат како реагираат на ВИАГРА, пред да возат автомобил или управуваат со машини.

4.8 Несакани реакции

Резиме на безбедносниот профил

Безбедносниот профил на ВИАГРА се базира врз 74 двојно слепи плацебо-контролирани клинички испитувања кај 9570 пациенти. Најчестите забележани несакани реакции при клиничките испитувања кај пациентите третирани со силденафил биле главоболка, зацрвенување, нарушувања во варењето, , назална конгестија, вртоглавица, мачнина, напливи на жештина, нарушување на видот, цијанопсија и заматен вид.

Собраните несакани реакции на лекот после пуштањето во промет покриваат период >10 години. Фреквенцијата на овие реакции не може точно да се определи, бидејќи сите несакани реакции не биле пријавени кај носителот на одобрувањето за пуштање во промет и не биле вклучени во базата на податоци за безбедност на лекот.

Табеларен приказ на несаканите реакции

Во табелата подолу, сите медицински важни несакани реакции кои се јавиле во клиничките испитувања со инциденца поголема од плацебо се набројани според класата системи и органи и според фреквенцијата (многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)).

Во рамките на секое групирање според фреквенција, несаканите дејства се претставени според редослед на намалување на сериозноста.

Табела 1: Медицински важни несакани реакции забележани при клиничките испитувања поголеми од тие со плацебо и медицински важни несакани реакции забележани при постмаркетиншкото следење.

Класа на системски органи	Многу чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Невообичаени ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)	Ретки ($\geq 1/10,000$ и $< 1/1,000$)	
Инфекции и инфестации			Ринитис		
Нарушувања на имунолошкиот систем			Преосетливост		



Класа на системски органи	Многу чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Невообичаени ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)	Ретки ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$)	
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка	Вртоглавица	Сонливост, Хипоестезија	Цереброваскуларен инцидент, Транзитен исхемичен напад, Епилептичен напад,* Повторен епилептичен напад,* Синкопа	
Нарушувања на очите		Нарушувања во перцепцијата на боите**, Нарушување на видот, Заматен поглед	Нарушување на солзењето***, Болка во очите, Фотофобија, Фотопсија, Окуларна хиперемија, Гледање засилена светлина, Конјунктивитис	Неартериска предна оптичка невропатија (NAION),* Ретинална васкуларна оклузија,* Ретинална хеморагија, Артериосклеротична ретинопатија, Ретинално нарушување, Глауком, Нарушување на видното поле, Диплопија, Намалена острина на видот, Миопија, Астенопија, Стаклен поглед, Нарушување на ирисот, Мидријаза, Поглед со одблесок, Еден на очите, Отекување на очите, Нарушување на очите, Конјунктивна хиперемија, Иритација на очите, Ненормално	



Класа на системски органи	Многу чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Невообичаени ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)	Ретки ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$)	
				чувство во очите, Едем на очните капаци, Обезбојување на склерата	
Нарушување на ушите и лавиринтот			Вртоглавица, Тинитус	Глувост	
Срцеви нарушувања			Тахикардија, Палпитации	Ненадејна срцева смрт, Миокарден инфаркт, Вентрикуларна аритмија, Атријална фибрилација, Нестабилна ангина	
Васкуларни нарушувања		Црвенило, Напиливи на жештини	Хипертензија, Хипотензија		
Респираторни, торакални и медијастинални и нарушувања		Назална конгестија	Епистакса, Синусна конгестија	Стегање во грлото, Назален едем, Сувост во носот	
Нарушувања на гастроинтестиналниот систем		Мачнина, Диспепсија	Гастроезофагеално рефлуktivно заболување, Повраќање, Горна абдоминална болка, Сува уста	Орална хипоестезија	
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво			Осип	Стивен-Џонсонов синдром (SJS), Токсична епидермална некролиза (TEN)*	



Класа на системски органи	Многу чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Невообичаени ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)	Ретки ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$)	
Нарушувања на мускуло-скелетното и сврзното ткиво			Мијалгија, Болка во екстремитетите		
Бубрежни и уринарни нарушувања			Хематурија		
Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите				Хеморагија на пенисот, Пријапизам, Хематоспермија, Зголемена ерекција	
Општи нарушувања и состојби на местото на администрање			Болки во градите, Замор, Чувство на врелина	Раздразливост	
Истражувања			Зголемена работа на срцето		

*Регистрирано само во текот на пост-маркетиншкото истражување

**Нарушувања во перцепцијата на боите: хлоропсија, хроматопсија, цијанопсија, еритропсија и ксантопсија

***Нарушувања на солзењето: суви очи, нарушување на солзниот канал и зголемено солзење

Пријавување на сомнителни несакани реакции

Особено е важно да се пријават сомнителните несакани реакции по овластувањето на медицинскиот производ. Така се овозможува продолжено следење на рамнотежата меѓу придобивките/ризиците на медицинскиот производ. Несаканите дејства може да ги пријавите директно преку Националниот центар за фармаковигиланца на Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54, кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

При испитувањата со еднократна доза силденафил, кај доброволци, во дози до 800 mg, несаканите реакции биле слични со оние кои примале пониски дози, но се јавиле побрѓу и биле потешки. Дозите од 200 mg не резултирале со зголемена ефикасност, но инциденцата на несаканите реакции (главоболка, зацрвенување, вртоглавица, диспепсија, назална конгестија, нарушен вид) била зголемена.



Во случај на предозирање, треба да се применат стандардни мерки на поддршка. Побрз клиренс на силденафилот преку дијализа не се очекува, поради тоа што силденафилот во голема мерка се врзува за протеините во плазмата и не се елиминира преку урина.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамиски својства

Фармакотерапевтска група: уролошка. Лекови кои се употребуваат при еректилна дисфункција.
АТС код: G04B E03.

Механизам на дејство

Силденафил е орален лек за еректилна дисфункција. Во природен амбиент, т.е. при сексуална стимулација ја обновува нарушената еректилна функција со зголемување на приливот на крв во пенисот.

Физиолошкиот механизам одговорен за ерексија на пенисот вклучува ослободување на азотен оксид (NO) во корпус кавернозум за време на сексуалниот стимул. Потоа азотниот оксид го активира ензимот гванилат-циклаза, што резултира со зголемување на нивото на цикличен гванозин монофосфат (сGMP), предизвикувајќи релаксација на мазните мускули во корпус кавернозум и овозможувајќи прилив на крв во пенисот.

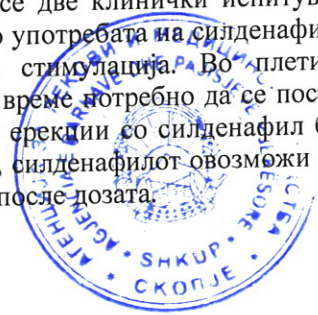
Силденафил е моќен селективен инхибитор на специфичната фосфодиестераза тип 5 (PDE5) во корпус кавернозум, каде што PDE5 е одговорна за разградбата на сGMP. Силденафилот има периферно место на дејство врз ерекцијата. Силденафилот нема директно релаксаторно дејство врз изолиран човечки корпус кавернозум, но силно го зголемува релаксаторното дејство на NO во ова ткиво. Кога е активиран циклусот NO/сGMP, што се јавува при сексуална стимулација, инхибицијата на PDE5 со силденафил резултира со зголемување на нивото на сGMP во корпус кавернозум. Поради тоа, неопходна е сексуална стимулација за да може силденафилот да ги манифестира неговите корисни фармаколошки ефекти.

Фармакодинамиски ефекти

Испитувањата *in vitro* покажуваат дека силденафилот е селективен за PDE5, вклучен во процесот на ерексија. Неговото дејство е појако на PDE5 отколку на други познати фосфодиестерази. Има и 10 пати поголема селективност кон PDE6 која што е вклучена во фототрансдукцијата во ретината. При максимални препорачани дози, силденафилот нема релевантно дејство на други фосфодиестерази поради неговото високо ниво на селективност преку 80 пати за PDE1, преку 700 пати за PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. Посебно силденафилот има 4.000 пати поголема селективност за PDE5, отколку за PDE3 која е сAMP-специфична фосфодиестеразна изоформа вклучена во контролата на срцевата контрактилност.

Клиничка ефикасност и безбедност

Направени се две клинички испитувања специфично дизајнирани за да се утврди временскиот прозорец по употребата на силденафил, време потребно да се предизвика ерексија како одговор на сексуалната стимулација. Во плетизмографија на пенисот (RigiScan) кај гладни пациенти просечното време потребно да се постигне 60% ригидност (доволна за сексуален однос) кај оние што добиле ерекции со силденафил била 25 минути (распон од 12-37 минути). Во друго RigiScan испитување, силденафилот овозможи ерексија, како одговор на сексуална стимулација, во траење од 4-5 часа после дозата.



Силденафилот предизвикува умерено и преодно намалување на крвниот притисок, кое во повеќето случаи не дава клинички ефекти. Средното максимално намалување на систолниот крвен притисок во лежечка положба после 100 mg орална доза силденафил беше 8,4 mmHg, а на дијастолниот крвен притисок се намали за 5,5 mmHg. Овие намалувања во крвниот притисок се во согласност со вазодилататорните ефекти на силденафилот, најверојатно заради зголемувањето на нивото на cGMP во мазните мускули на крвните садови. Еднократна орална доза на силденафил до 100 mg кај здрави доброволци не предизвикува клинички релевантни ефекти врз ЕКГ.

Во едно испитување на хемодинамските ефекти со еднократна орална доза од 100 mg кај пациенти со тешка коронарна болест (CAD) (>70% стеноза на најмалку една коронарна артерија), средниот систолен и дијастолен притисок на крвта во мирување се намалил за 7% и 6%, респективно, во споредба со основниот. Средниот пулмонален систолен крвен притисок се намалил за 9%. Силденафилот не покажал ефекти врз срцевиот аутпут и не го нарушил крвниот проток низ стенозираните коронарни артерии.

При двојно слепо контролирано стрес тест испитување беше направена евалуација на 144 пациенти со еректилна дисфункција и хронична стабилна ангина кои редовно примале антиангинални лекови (освен нитрати). Резултатите не покажаа клинички важни разлики меѓу силденафил и плацебо во време на ограничување на ангината.

Лесни и преодни промени во разликувањето на боите (сина/зелена) се забележани кај некои лица со помош на Farnsworth-Munsell тестот со 100 нијанси 1 час после дозата од 100 mg, без евидентни ефекти после 2 часа од администрацијата. Можниот механизам за овие промени во разликувањето на боите е поврзан со инхибицијата на PGE₆, којшто е вклучен во фототрансдукциската каскада на ретината. Силденафилот нема ефекти врз острината на видот или осетливоста на контрасти. Во една мала плацебо контролирана студија, кај пациенти со потврдена макуларна дегенерација во раната возраст (n=9), силденафилот (поединечна доза од 100 mg) се поднесувала добро и не покажала клинички значајни промени во спроведените тестови на видот (острина на видот, Amsler grid, разликување на бои со симулација на светлосни сообраќајни знаци, периметар по Humphrey и фотострес).

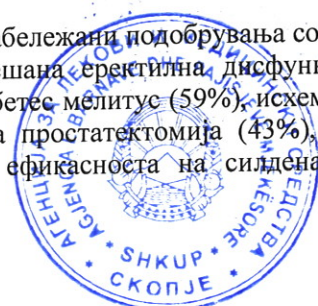
После еднократна перорална доза од 100 mg силденафил кај здрави доброволци не се јавиле промени во мотилитетот на сперматозоидите и нивната морфологија (видете поглавје 4.6).

Други информации од клиничките испитувања

Во клиничките испитувања силденафилот бил администриран кај повеќе од 8000 пациенти на возраст од 19-87 години. Биле застапени следните групи пациенти: постари (19,9%), пациенти со хипертензија (30,9%), со дијабетес мелитус (20,3%), исхемична срцева болест (5,8%), хиперлипидемија (19,8%), повреда на 'рбетниот мозок (0,6%), депресија (5,2%), трансуретрална ресекција на простата (3,7%), радикална простатектомија (3,3%). Следните групи не беа застапени или беа исклучени од клиничките испитувања: пациенти со пелвична хируршка интервенција, пациенти после радиотерапија, пациенти со тешко ренално или хепатално нарушување и пациенти со одредени кардиоваскуларни заболувања (види дел 4.3).

Во испитувањата со фиксна доза, соодносот на пациентите кај кои после третманот е забележано подобрување во ерекциите бил 62% (25 mg), 74% (50 mg) и 82% (100 mg), споредено со 25% со плацебо. Во контролните клинички испитувања стапката на прекин на терапијата со силденафил била ниска, слично како кај плацебо.

Според сите испитувања, соодносот на пациенти кај кои се забележани подобрувања со силденафил е следниот: психогена еректилна дисфункција (84%), мешана еректилна дисфункција (77%), органска еректилна дисфункција (68%), постари (67%), дијабетес мелитус (59%), исхемична срцева болест (69%), хипертензија (68%), TURP (61%), радикална простатектомија (43%), повреда на 'рбетниот мозок (83%), депресија (75%). Сигурноста и ефикасноста на силденафилот била



испитувана во текот на долготрајни клинички студии.

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја отфрли обврската да ги поднесе резултатите од студиите за ВИАГРА во сите подгрупи на педијатриската популација за третман на еректилна дисфункција. Видете 4.2 за информации околу педијатриската употреба.

5.2 Фармакокинетски својства

Абсорпција

Силденафилот се абсорбира брзо. Максималните плазма концентрации се постигнуваат за време од 30-120 минути (просек 60 минути) при орална примена на гладно. Средната апсолутна орална биорасположливост е 41% (од 25-63%). После оралното дозирање AUC и C_{max} на силденафилот се зголемуваат пропорционално на дозата која е над препорачаниот дозен распон (25-100 mg).

Кога силденафил се зема заедно со храна, брзината на апсорпцијата е намалена со просечно одложување на t_{max} за 60 минути и просечно намалување на C_{max} од 29%.

Дистрибуција

Средниот "steady state" волумен на дистрибуција (V_d) на силденафил е 105 L, што укажува на изразена дистрибуција во ткивата. По еднакратна перорална доза од 100 mg, средната максимална тотална плазма концентрација на силденафил е околу 440 ng/mL (CV 40%). Бидејќи силденафил (и неговиот главен циркулирачки N-desmethyl метаболит) е 96% врзан за плазма протеините, ова резултира со средна максимална слободна концентрација во плазмата за силденафил од 18 ng/mL (38 nM). Врзувањето со протеините не зависи од вкупните концентрации на лекот.

Во ејакулатот на здрави доброволци после примањето силденафил (100 mg еднакратна доза) имало помалку од 0,0002% (просечно 188 ng) од администрираната доза после 90 минути.

Биотрансформација

Силденафилот се метаболизира претежно со помош на хепаталните микрозомални изоензими CYP3A4 (главен начин) и со CYP2C9 (спореден начин). Главниот метаболит во циркулацијата е резултат на N-деметилацијата на силденафилот. Овој метаболит има селективен профил кон фосфодиестеразата сличен на силденафилот, а моќта *in vitro* врз PDE5 е околу 50% од силденафилот. Плазма концентрациите на овој метаболит се околу 40% од концентрацијата на силденафилот. N-дезметил метаболитот понатаму се метаболира со краен $T_{1/2}$ од околу 4 часа.

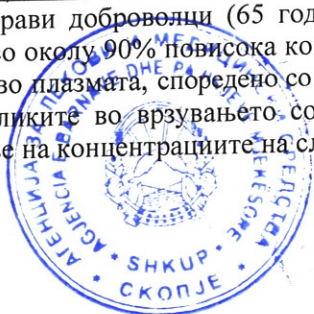
Елиминација

Вкупниот клиренс на силденафилот е 41 L/h со резултантна терминална фаза на $T_{1/2}$ од 3-5 часа. И после орална и после ив. администрација, силденафилот се екскретира преку неговите метаболити претежно во фецес (околу 80% од администрираната перорална доза), а помалку преку урина (околу 13% од администрираната перорална доза).

Фармакокинетика кај посебни групи пациенти:

Постари пациенти

Постари здрави доброволци (65 години и повеќе) имаат намален клиренс на силденафил, што резултира со околу 90% повисока концентрација на силденафилот и неговиот активен N-дезметил метаболит во плазмата, споредено со концентрациите кај помлади здрави доброволци (18-45 години). Заради разликите во врзувањето со плазма протеините во зависност од возраста, соодветното зголемување на концентрациите на слободниот силденафил во плазма е 40%.



Ренална инсуфициенција

Кај доброволци со умерено до средно ренално оштетување (клиренс на креатинин = 30-80 mL/min) фармакокинетиката не била променета после примањето на еднакратна орална доза од 50 mg силденафил. Средната AUC и C_{max} на N-дезметил метаболитот било зголемено до 126% и до 73%, респективно, во споредба со доброволци на иста возраст без ренални оштетувања. Меѓутоа, ако се земе предвид големата меѓусебна варијабилност, овие разлики немаат статистички значај. Кај доброволци со тешко ренално оштетување (клиренс на креатинин < 30 mL/min), клиренсот на силденафил бил намален, резултирајќи со просечно зголемување на AUC и C_{max} за 100% и 80% респективно, во споредба со доброволци на иста возраст без ренални оштетувања. Понатаму, вредностите на AUC и C_{max} на N-дезметил метаболитот биле значајно зголемени за 200% и 79%, респективно.

Хепатална инсуфициенција

Кај доброволци со блага до умерена хепатална цироза (Child-Pugh A и B) клиренсот на силденафил бил намален, резултирајќи со зголемување на AUC (84%) и C_{max} (47%) споредено со доброволци на иста возраст без хепатално оштетување. Фармакокинетиката на силденафил кај пациенти со тешко оштетување на хепаталната функција не е испитувана.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Претклиничките податоци не укажуваат на посебен ризик за луѓето врз основа на конвенционалните испитувања на фармаколошката безбедност, токсичноста при повторувани дози, генотоксичноста, канцерогенскиот потенцијал и токсичноста за репродукцијата и развој.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Таблетно јадро: микрокристална целулоза, калциум хидроген фосфат (безводен), натриум кроскармелоза, магнезиум стеарат.

Филм-обвивка: хипромелоза, титан диоксид (E171), лактоза монохидрат, триацетин, индиго кармин алуминиум лак (E132).

6.2 Инкомпатибилност

Нема.

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура под 30°C.

Да се чува во оригинално пакување, за да се заштити од влага.

6.5 Опис и содржина на пакувањето

ВИАГРА 25 mg филм-обложена таблета
ПВЦ/алуминиумски блистери во пакување од 1 или 4 таблети.

ВИАГРА 50 mg филм-обложена таблета



ПВЦ/алуминиумски блистери во пакување од 1 или 4 таблети.

ВИАГРА 100 mg филм-обложена таблета
ПВЦ/алуминиумски блистери во пакување од 1 или 2 таблети.

Сите пакувања не се секогаш достапни на пазарот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористените производи или отпадни материјали

Нема посебни барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

СЕПТИМА ДООЕЛ
бул. 3-та Македонска бригада бр. 92
1000 Скопје
Р. Северна Македонија

Производител

Fareva Amboise
Zone Industrielle, 29 route des Industries
37530 Poce-sur-Cisse, France

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Унгарија

8. БРОЈ(-ЕВИ) НА РЕШЕНИЕТО (-ЈАТА) ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

ВИАГРА 25 mg x 1 таблета	11-8838/4 од 10.05.2016 год.
ВИАГРА 50 mg x 1 таблета	11-8839/2 од 10.05.2016 год.
ВИАГРА 100 mg x 1 таблета	11-8840/2 од 10.05.2016 год.
ВИАГРА 25 mg x 4 таблети	11-5148/1 од 19.05.2020 год.
ВИАГРА 50 mg x 4 таблети	11-5147/1 од 19.05.2020 год.
ВИАГРА 100 mg x 4 таблети	11-5149/1 од 19.05.2020 год.

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ И ПОДАТОЦИ ЗА ПОСЛЕДНАТА ОБНОВА

ВИАГРА x 1 таблета: 31.03.2006/ 30.06.2011/10.05.2016 год.
ВИАГРА x 4 таблети: 30.08.1999/ 21.01.2010/04.11.2014 год.

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари, 2025 год.

