

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Azurvig 12,5 mg po potisku, oralna suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml suspenzije sadrži 35,1 mg sildenafilcitrate, što odgovara 25 mg sildenafilu.
Svaki potisak oslobađa 0,5 ml suspenzije koja sadrži 12,5 mg sildenafilu (u obliku sildenafilcitrate).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaki ml suspenzije sadrži 1 mg natrijevog benzoata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija.

Azurvig je bijela do gotovo bijela suspenzija bez stranih čestica i karakterističnog mirisa na mentu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Azurvig je indiciran u odraslih muškaraca s erektilnom disfunkcijom, odnosno nemogućnošću postizanja ili održavanja penilne erekcije dostatne za zadovoljavajuću seksualnu aktivnost.

Kako bi Azurvig djelovao, neophodna je seksualna stimulacija.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Azurvig je lijek koji se izdaje na recept i stoga treba propisati najprikladniju dozu za svakog bolesnika uzimajući u obzir posebne karakteristike svakog bolesnika. Azurvig treba smanjiti na najnižu moguću učinkovitu dozu koristeći isti proizvod i olakšati titraciju doze, ako to zahtijeva bolesnik, a sukladno s kliničkom procjenom. To također omogućuje smanjenje nuspojava (vidjeti odjeljak 5.1).

Preporučena doza iznosi 4 potiska, što odgovara 50 mg sildenafilu, i uzima se po potrebi približno jedan sat prije spolne aktivnosti. S obzirom na djelotvornost i podnošljivost, doza se može sniziti do 2 potiska (25 mg sildenafilu) ili povećati na 8 potiska (100 mg sildenafilu). Najviša dnevna doza lijeka Azurviga iznosi 8 potiska, što odgovara 100 mg sildenafilu. Najveća preporučena učestalost doziranja iznosi jednom dnevno. Ako se Azurvig uzima s hranom, nastup djelovanja može biti odgođen u usporedbi s uzimanjem natašte (vidjeti dio 5.2).

Svaki potisak sadrži 12,5 mg sildenafilu.

Posebne populacije bolesnika

Starije osobe

Prilagodbe doziranja u starijih bolesnika nisu potrebne (≥ 65 godina starosti).

Oštećenje funkcije bubrega

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

Budući da je klirens sildenafilila smanjen u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min), potrebno je razmotriti primjenu doze od 2 potiska (25 mg sildenafilila). Na temelju djelotvornosti i podnošljivosti, doza se može postupno povisiti na 4 potiska (50 mg sildenafilila) prema potrebi.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da je klirens sildenafilila smanjen u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (npr. ciroze), potrebno je razmotriti primjenu doze od 2 potiska što odgovara 25 mg sildenafilila. Na temelju djelotvornosti i podnošljivosti, doza se može postupno povisiti na 4 potiska (50 mg sildenafilila) prema potrebi.

Pedijatrijska populacija

Azurvir nije indiciran za primjenu u osoba mlađih od 18 godina.

Primjena u bolesnika koji uzimaju druge lijekove

S iznimkom ritonavira, kod kojeg se istodobna primjena sa sildenafilom ne savjetuje (vidjeti dio 4.4), u bolesnika koji se istodobno liječe CYP3A4 inhibitorima potrebno je razmotriti primjenu početne doze od 2 potiska što odgovara 25 mg sildenafilila (vidjeti dio 4.5).

Kako bi se smanjila mogućnost razvoja posturalne hipotenzije kod bolesnika koji dobivaju terapiju alfa-blokatorima, bolesnici moraju biti stabilizirani na terapiji alfa-blokatorima prije početka liječenja sildenafilom. Nadalje, potrebno je razmotriti početak liječenja sildenafilom u dozi od 2 potiska što odgovara 25 mg sildenafilila (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)

Broj potisaka	Volumen oslobođene suspenzije	Količina sildenafilila
2	1 ml	25 mg
4	2 ml	50 mg
8	4 ml	100 mg

Maksimalna dnevna doza je 8 potiska što odgovara 100 mg sildenafilila.

Način primjene

Peroralna primjena.

Nije za primjenu kroz nos ili putem kože (lokalna primjena).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

U skladu s njegovim poznatim učincima na put dušikovog oksida/cikličkog gvanozinmonofosfata (cGMP) (vidjeti dio 5.1), ustanovljeno je da sildenafilil pojačava hipotenzivne učinke nitrata te je zbog toga kontraindicirana njegova istodobna primjena s donorima dušikovog oksida (kao što je amil nitrit) ili nitratima u bilo kojem obliku.

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

Azurvig je kontraindiciran u bolesnika koji su izgubili vid na jednom oku zbog neareritične anteriorne ishemijske optičke neuropatije (NAION), bez obzira je li ta epizoda bila u vezi ili ne s prethodnom izloženošću PDE5 inhibitoru (vidjeti dio 4.4).

Sigurnost sildenafilu nije ispitana u slijedećim podskupinama bolesnika te je njegova primjena stoga kontraindicirana: teško oštećenje funkcije jetre, hipotenzija (krvni tlak <90/50 mmHg), anamneza nedavnog moždanog udara ili infarkta miokarda i poznati nasljedni degenerativni poremećaji retine kao što su *retinitis pigmentosa* (manji dio tih bolesnika ima genetske poremećaje retinalnih fosfodiesteraza).

Kontraindicirana je istodobna primjena inhibitora PDE5, uključujući sildenafil, sa stimulatorima gvanilat ciklaze kao što je riocigvat, jer može potencijalno dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije odluke o farmakološkom liječenju, potrebno je uzeti medicinsku anamnezu i obaviti liječnički pregled radi uspostavljanja dijagnoze erektilne disfunkcije i određivanja njenih potencijalnih uzroka.

Samo za oralnu primjenu. Ne smije se koristiti ni na koji drugi način primjene.

Čimbenici kardiovaskularnog rizika

Prije početka bilo kojeg liječenja erektilne disfunkcije, liječnici moraju uzeti u obzir kardiovaskularni status svojih bolesnika jer postoji određeni stupanj rizika za srce koji je povezan sa spolnom aktivnošću. Sildenafil ima vazodilatatorna svojstva, što rezultira blagim i prolaznim sniženjem krvnog tlaka (vidjeti dio 5.1). Prije propisivanja sildenafilu, liječnici moraju pomno razmotriti mogu li takvi vazodilatatorni učinci štetno utjecati na njihove bolesnike s određenim primarnim bolestima, osobito u kombinaciji sa spolnom aktivnošću. Bolesnici s povećanom osjetljivošću na vazodilatatore obuhvaćaju one s opstrukcijom izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. aortna stenoza, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija), ili bolesnike s rijetkim sindromom multiple sustavne atrofije koja se manifestira teškim poremećajem autonomne kontrole krvnog tlaka.

Sildenafil pojačava hipotenzivne učinke nitrata (vidjeti dio 4.3).

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

Prijapizam

Lijekove za liječenje erektilne disfunkcije, uključujući sildenafil, potrebno je s oprezom primjenjivati u bolesnika s anatomskom deformacijom penisa (kao što su angulacija, kavernoza fibroza ili Peyronieva bolest) ili u bolesnika koji imaju stanja koja ih mogu predisponirati za prijavizam (kao što su anemija srpastih stanica, multipli mijelom ili leukemija).

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

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

Sigurnost i djelotvornost kombinacija sildenafilu s drugim inhibitorima PDE5, s drugim terapijama za plućnu arterijsku hipertenziju (PAH) koje sadrže sildenafil ili s drugim oblicima liječenja erektilne disfunkcije nisu ispitane. Stoga se primjena takvih kombinacija ne preporučuje.

Učinci na vid

Slučajevi poremećaja vida prijavljeni su spontano vezano uz uzimanje sildenafilu i drugih PDE5 inhibitora (vidjeti dio 4.8). Slučajevi nearteritične anteriorne ishemijske optičke neuropatije, rijetkog stanja, prijavljeni su spontano i u opservacijskom ispitivanju vezano uz uzimanje sildenafilu i drugih PDE5 inhibitora (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba savjetovati da u slučaju bilo kakvog iznenadnog poremećaja vida prestanu uzimati Azurvig i odmah zatraže savjet liječnika (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena s ritonaviirom

Istodobna primjena sildenafilu s ritonaviirom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s alfa-blokatorima

Prilikom primjene sildenafilu u bolesnika koji uzimaju alfa blokatore savjetuje se oprez jer istodobna primjena može dovesti do simptomatske hipotenzije u manjeg broja osjetljivih osoba (vidjeti dio 4.5). Do toga će najvjerojatnije doći unutar 4 sata nakon primjene sildenafilu. Kako bi se smanjila mogućnost razvoja posturalne hipotenzije, bolesnici moraju biti hemodinamički stabilni uz liječenje alfa-blokatorom prije početka liječenja sildenafilom. Potrebno je razmotriti početak liječenja sildenafilom u dozi od 2 potiska što odgovara 25 mg sildenafilu (vidjeti dio 4.2). Pored toga, liječnici trebaju savjetovati bolesnike što učiniti u slučaju pojave simptoma posturalne hipotenzije.

Učinak na krvarenje

Ispitivanja s ljudskim trombocitima pokazuju da sildenafil pojačava antiagregacijski učinak natrijevog nitroprusida *in vitro*. Nema informacija o sigurnosti primjene sildenafilu u bolesnika s poremećajima krvarenja ili aktivnim peptičkim ulkusom. Stoga se sildenafil smije primjenjivati u takvih bolesnika samo nakon pažljive procjene koristi i rizika.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 0,5 mg natrijevog benzoata u 0,5 ml, što odgovara količini od 1 mg/ ml.

Žene

Azurvig nije namijenjen za primjenu u žena.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na sildenafil

In vitro ispitivanja

Metabolizam sildenafilu uglavnom je posredovan citokromom P450 (CYP) izoformama 3A4 (glavni put) i 2C9 (sporedni put). Zbog toga inhibitori tih izoenzima mogu smanjiti klirens sildenafilu, a induktori tih izoenzima mogu povećati klirens sildenafilu.

In vivo ispitivanja

Populacijska farmakokinetička analiza podataka iz kliničkog ispitivanja pokazuje smanjenje klirensa sildenafilu kada se primjenjuje istodobno s inhibitorima CYP3A4 (kao što su ketokonazol, eritromicin, cimetidin). Iako u tih bolesnika nije opažena povećana incidencija štetnih događaja, kod istodobne primjene sildenafilu s inhibitorima CYP3A4, potrebno je razmotriti primjenu početne doze od 25 mg.

Istodobna primjena inhibitora HIV proteaze, ritonavira, koji je jaki inhibitor P450, u stanju dinamičke ravnoteže (500 mg dva puta dnevno) sa sildenafilom (100 mg u jednoj dozi) rezultirala je 300% -tnim (4 puta) porastom C_{max} sildenafilu i 1000% -tnim (11 puta) porastom AUC sildenafilu u plazmi. U 24

sata, razine sildenafilu u plazmi bile su još uvijek približno 200 ng/ml, u usporedbi s približno 5 ng/ml kada se sildenafil davao zasebno.

To je u skladu s izraženim učincima ritonavira na široki spektar supstrata P450. Sildenafil nije imao učinak na farmakokinetiku ritonavira. S obzirom na te farmakokinetičke rezultate, istodobna primjena sildenafilu s ritonavirum se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4) te ni u kom slučaju maksimalna doza sildenafilu ne smije biti veća od 25 mg unutar 48 sati.

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

Kod primjene jednokratne doze od 100 mg sildenafilu s eritromicinom, umjerenim inhibitorom CYP3A4, u stanju dinamičke ravnoteže (500 mg dva puta dnevno tijekom 5 dana) uočen je 182%-tni porast sustavne izloženosti sildenafilu (AUC). U normalnih, zdravih muških dobrovoljaca, nije bilo dokaza o utjecaju azitromicina (500 mg dnevno tijekom 3 dana) na AUC, C_{max}, t_{max}, konstantu brzine eliminacije ili poluvrijeme sildenafilu ili njegovog glavnog cirkulirajućeg metabolita. Cimetidin (800 mg), inhibitor citokroma P450 i nespecifični inhibitor CYP3A4 uzrokovao je 56%-tni porast koncentracija sildenafilu u plazmi kada se primjenjuje istodobno sa sildenafilom (50 mg) u zdravih dobrovoljaca.

Sok od grejpa slab je inhibitor CYP3A4 uključenog u metabolizam u stijenci crijeva i može izazvati umjereni porast razina sildenafilu u plazmi.

Jednokratne doze antacida (magnezijeva hidroksida/aluminijeva hidroksida) nisu utjecale na bioraspoloživost sildenafilu.

Iako specifična ispitivanja interakcija nisu provedena za sve lijekove, populacijska farmakokinetička analiza nije pokazivala učinke istodobno primjenjenih terapija na farmakokinetiku sildenafilu, grupiranih kao inhibitori CYP2C9 (kao što su tolbutamid, varfarin, fenitoin), inhibitori CYP2D6 (kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, triciklički antidepresivi), tiazid i srodni diuretici, i oni koji štete kalij, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, blokatori kalcijevih kanala, antagonisti beta- adrenoreceptora ili induktori CYP450 metabolizma (kao što su rifampicin, barbiturati). U ispitivanju sa zdravim muškim dobrovoljcima, istodobna primjena antagonista endotelina, bosentana (induktor CYP3A4 [umjereni], CYP2C9 i moguće CYP2C19), u stanju dinamičke ravnoteže (125 mg dva puta dnevno) sa sildenafilom u stanju dinamičke ravnoteže (80 mg tri puta dnevno), rezultirala je 62,6 %-tnim smanjenjem AUC, odnosno 55,4 %-tnim smanjenjem C_{max} sildenafilu. Zbog toga se kod istodobne primjene jakih CYP3A4 induktora, kao što je rifampicin, očekuju veća smanjenja koncentracije sildenafilu u plazmi.

Nikorandil je hibrid aktivatora kalijevih kanala i nitrata. Zbog svoje nitratne komponente ima potencijal ozbiljnih interakcija sa sildenafilom.

Učinci sildenafilu na druge lijekove

In vitro ispitivanja

Sildenafil je slabi inhibitor citokroma P450 izoformi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 (IC₅₀ > 150 μM). S obzirom da su nakon preporučenih doza vršne koncentracije sildenafilu u plazmi približno 1 μM, nije vjerojatno da će Azurvig promijeniti klirens supstrata tih izoenzima.

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

In vivo ispitivanja

U skladu s njegovim poznatim učincima na put dušikovog oksida/cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP) (vidjeti dio 5.1), pokazalo se da sildenafil pojačava hipotenzivne učinke nitrata te je zbog toga kontraindicirana njegova istodobna primjena s donorima dušikovog oksida ili nitratima u bilo kojem

obliku (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena sildenafilu u bolesnika koji primaju terapiju alfa-blokatorom može dovesti do simptomatske hipotenzije u manjeg broja osjetljivih osoba. Do toga će najvjerojatnije doći unutar 4 sata nakon primjene doze sildenafilu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). U tri specifična ispitivanja interakcije lijek- lijek alfa-blokator doksazosin (4 mg i 8 mg) i sildenafil (25 mg, 50 mg ili 100 mg) primijenjeni su istodobno u bolesnika s benignom hiperplazijom prostate (BHP) stabiliziranim na terapiji doksazosinom.

U ispitivanoj populaciji uočena su dodatna sniženja krvnog tlaka u ležećem položaju srednjih vrijednosti od 7/7 mmHg, 9/5 mmHg odnosno 8/4 mmHg te dodatna sniženja krvnog tlaka u stojećem položaju srednjih vrijednosti od 6/6 mmHg, 11/4 mmHg odnosno 4/5 mmHg. Kada su sildenafil i doksazosin istodobno primjenjivani bolesnicima stabiliziranim na terapiji doksazosinom, bilo je povremenih izvještaja o bolesnicima koji su imali simptomatsku posturalnu hipotenziju. Ta izvješća obuhvaćala su omaglicu i ošamućenost, ali ne sinkopu.

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

Sildenafil (50 mg) nije potencirao produljenje vremena krvarenja izazvano acetilsalicilatnom kiselinom (150 mg).

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

Analiza združenih podataka sljedećih klasa antihipertenzivnih lijekova: diuretika, beta-blokatora, ACE inhibitora, antagonista angiotenzina II, antihipertenzivnih lijekova (vazodilatatora i onih sa središnjim djelovanjem), blokatora adrenergičkog neurona, blokatora kalcijevih kanala i blokatora alfa-adrenoceptora, nije pokazala razlike u profilu nuspojava u bolesnika koji uzimaju sildenafil u usporedbi s liječenjem placebo. U specifičnom ispitivanju interakcije gdje se sildenafil (100 mg) primjenjivao istodobno s amlodipinom u bolesnika s hipertenzijom, došlo je do dodatnog sniženja sistoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju od 8 mmHg. Odgovarajuće dodatno sniženje dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju iznosilo je 7 mmHg. Ova dodatna sniženja krvnog tlaka bila su po jačini slična onima koja su uočena kod zasebne primjene sildenafilu u zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 5.1).

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

U zdravih muških dobrovoljaca, sildenafil je u stanju dinamičke ravnoteže (80 mg tri puta dnevno) rezultirao 49,8 %-tnim povećanjem AUC bosentana i 42 %-tnim povećanjem Cmax bosentana (125 mg dva puta dnevno).

Riocigvat: Pretklinička ispitivanja su pokazala aditivan učinak na snižavanje krvnog tlaka kada se PDE5 inhibitori koriste u kombinaciji s riocigvatom. U kliničkim ispitivanjima, riocigvat je pokazao da pojačava hipotenzivni učinak PDE5 inhibitora. U ispitivanoj skupini nije dokazan povoljan klinički učinak kombinirane terapije. Istodobna upotreba riocigvata s PDE5 inhibitorima, uključujući sildenafil, je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Azurvig nije namijenjen za primjenu u žena.

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica ili dojilja. Nakon peroralne primjene sildenafilu u ispitivanjima reprodukcije u štakora i kunića nisu opažene značajne nuspojave. Nije bilo učinka na motilitet ili morfologiju spermija nakon jedne peroralne doze od 100 mg sildenafilu kod zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 5.1).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Budući da su omaglica i poremećaj vida zabilježeni u kliničkim ispitivanjima sa sildenafilom, bolesnici moraju biti svjesni na koji način oni reagiraju na Azurvig prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Profil sigurnosti sildenafilu temelji se na podacima dobivenim na 9570 bolesnika u 74 dvostruko-slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja. Najčešće zabilježene nuspojave u kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih sildenafilom bile su glavobolja, crvenilo uz osjećaj vrućine, dispepsija, kongestija nosa, omaglica, mučnina, navale vrućine, poremećaji vida, cijanopsija i zamagljen vid.

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

Tablični prikaz nuspojava

U donjoj tablici navedene su sve medicinski značajne nuspojave koje su se javile u kliničkim ispitivanjima s incidencijom većom nego kod placeba, razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti (vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)).

Nadalje, učestalost medicinski važnih nuspojava prijavljenih nakon stavljanja lijeka u promet uključena je kao nepoznata. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Medicinski značajne nuspojave zabilježene s incidencijom većom od placeba u kontroliranim kliničkim ispitivanjima i medicinski značajne nuspojave zabilježene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
Infekcije i infestacije			Rinitis	
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Omaglica	Somnolencija, hipoestezija	Cerebrovaskularni insult, tranzitorna ishemijska ataka, napadaji,* ponavljanje napadaja,*

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Manje često (≥1/1000 do <1/100)	Rijetko (≥ 1/10000 do <1/1000)
				sinkopa
Poremećaji oka		Vizualni poremećaji percepcije boja**, poremećaji vida, zamagljen vid	Poremećaji suzenja očiju***, bol u oku, fotofobija, fotopsija, hiperemija oka, osjećaj svjetline pri gledanju, konjuktivitis	Nearterična anteriorna ishemijska optička neuropatija (NAION) *, retinalna vaskularna okluzija*, retinalno krvarenje, arteriosklerotska retinopatija, poremećaji mrežnice, glaukom, defekt vidnog polja, diplopija, smanjena jasnoća vida, miopija, astenopija, flotirajuće mutnine staklastog tijela, poremećaji šarenice, midrijaza, svjetlosne aureole, edem oka, oticanje oka, poremećaji oka, konjuktivalna hiperemija, iritacija oka, neuobičajena osjetljivost oka, edem kapka, diskoloracija bjeloočnice
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica, tinitus	Gluhoća
Srčani poremećaji			Tahikardija, palpitacije	Iznenadna srčana smrt, * infarkt miokarda, ventrikularna aritmija,* fibrilacija atriya, nestabilna angina
Krvožilni poremećaji		Naleti crvenila, navala vrućine	Hipertenzija, hipotenzija	
Poremećaji		Nazalna	Epistaksa, sinusna	Stezanje u grlu,

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Manje često (≥1/1000 do <1/100)	Rijetko (≥ 1/10000 do <1/1000)
dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kongestija	kongestija	nazalni edem, suhoća nosne sluznice
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina, dispepsija	Gastroezofagealna refluksna bolest, povraćanje, bol u gornjem dijelu abdomena, suha usta	Oralna hipoestezija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), * toksična epidermalna nekroliza (TEN)*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Mialgija, bol u ekstremitetima	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Hematurija	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				Penilna hemoragija, priapizam, * hematospermija, produžena erekcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Bol u prsima, umor, osjećaj vrućine	Razdražljivost
Pretrage			Ubrzan rad srca	

* Prijavljeno isključivo nakon stavljanja lijeka u promet

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U ispitivanjima s jednokratnim dozama do 800 mg primijenjenim na dobrovoljcima, nuspojave su bile slične onima uočenim pri nižim dozama, međutim stope incidencije i težina bile su povećane. Doze od

200 mg nisu rezultirale povećanom djelotvornošću, već je porasla incidencija nuspojava (glavobolja, crvenilo uz osjećaj vrućine, omaglica, dispepsija, nazalna kongestija, promijenjen vid).

U slučajevima predoziranja po potrebi treba primijeniti standardne suportivne mjere. Ne očekuje se da renalna dijaliza ubrza klirens jer je sildenafil u velikoj mjeri vezan na proteine plazme i urinom se ne eliminira.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: urološki preparati; lijekovi koji se primjenjuju kod erektilne disfunkcije, ATK oznaka: G04BE03.

Mehanizam djelovanja

Sildenafil je oralna terapija za erektilnu disfunkciju. U prirodnim uvjetima, tj. uz seksualnu stimulaciju, ponovno uspostavlja narušenu erektilnu funkciju povećavajući dotok krvi u penis.

Fiziološki mehanizam odgovoran za erekciju penisa uključuje otpuštanje dušikovog oksida (NO) u korpus kavernoza tijekom seksualne stimulacije. Dušikov oksid zatim aktivira enzim gvanilat ciklazu što rezultira porastom razina cikličnog gvanozin monofosfata (cGMP), što dovodi do relaksacije glatkih mišića u korpus kavernoza omogućavajući dotok krvi.

Sildenafil je jak i selektivan inhibitor cGMP specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) u korpus kavernoza gdje je PDE5 odgovorna za razgradnju cGMP. Sildenafil ima periferno mjesto djelovanja na erekcije. Sildenafil nema izravni relaksirajući učinak na izolirani ljudski korpus kavernoza, ali izrazito pojačava relaksirajući učinak NO na to tkivo. Kada je NO/cGMP put aktiviran, što se događa uz seksualnu stimulaciju, inhibicija PDE5 sildenafilom rezultira povećanim vrijednostima cGMP u korpus kavernoza. Stoga je seksualna stimulacija neophodna kako bi sildenafil proizveo željene korisne farmakološke učinke.

Farmakodinamički učinci

In vitro ispitivanja pokazala su da je sildenafil selektivan za PDE5 koja je uključena u proces erekcije. Njegov učinak je jači na PDE5 nego na druge poznate fosfodiesteraze. Prisutna je 10 puta veća selektivnost u usporedbi s PDE6 koja je uključena u fototransdukcijski put u mrežnici. Kod maksimalnih preporučenih doza prisutna je 80 puta veća selektivnost u usporedbi s PDE1 te preko 700 puta u usporedbi s PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. Posebno, sildenafil ima preko 4000 puta veću selektivnost za PDE5 u usporedbi s PDE3, cAMP-specifičnoj izoformi fosfodiesteraze uključenoj u kontrolu kontraktilnosti srca.

Klinička djelotvornost i sigurnost

S kliničkog stajališta, visoka prevalencija erektilne disfunkcije (ED) u muškaraca svih dobnih skupina s različitim psihogenim i organskim poremećajima zahtijeva personalizirani pristup izboru liječenja, a poznato je da je odgovor ovisan o dozi na sildenafil koji se razlikuje u svakog bolesnika. Stoga je mogućnost prilagodbe doze prema komorbiditetu, podnošljivosti i djelotvornosti za svakog bolesnika važna značajka farmaceutskog oblika lijeka koji sadrži sildenafil.

Cilj liječnika je pronaći najnižu idealnu dozu, dovoljnu za postizanje odgovarajućeg farmakološkog učinka, ali što nižu kako bi se nuspojave svele na minimum.

Dva klinička ispitivanja posebno su dizajnirana kako bi se procijenio vremenski okvir nakon doziranja tijekom kojeg bi sildenafil mogao dovesti do erekcije u odgovoru na seksualnu stimulaciju. Ispitivanjem pomoću penilne pletizmografije (RigiScan) u bolesnika natašte medijan vremena do pojave za one koji su postigli erekciju od 60% rigiditeta (dovoljno za spolni odnos) iznosio je 25

minuta (raspon 12-37 minuta) za sildenafil. U zasebnom RigiScan ispitivanju, sildenafil je još uvijek bio u mogućnosti dovesti do erekcije u odgovoru na seksualnu stimulaciju 4-5 sati nakon doziranja. Sildenafil uzrokuje blago i prolazno sniženje krvnog tlaka koje u većini slučajeva ne dovodi do kliničkih učinaka. Srednje maksimalno sniženje sistoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju nakon oralnog doziranja sildenafilom od 100 mg iznosilo je 8,4 mmHg. Odgovarajuća promjena dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju iznosila je 5,5 mmHg. Ova sniženja krvnog tlaka su u skladu s vazodilatatornim učincima sildenafilom, vjerojatno zbog povišenih vrijednosti cGMP u glatkim mišićima krvnih žila.

Jednokratne oralne doze sildenafilom do 100 mg u zdravih dobrovoljaca nisu dovele do klinički značajnih učinaka na EKG.

U ispitivanju hemodinamičkih učinaka jednokratne oralne doze sildenafilom od 100 mg u 14 bolesnika s teškom bolesti koronarnih arterija (>70% stenoze barem jedne koronarne arterije), srednji sistolički i dijastolički krvni tlak u mirovanju je snižen za 7%, odnosno 6% u usporedbi s početnom vrijednosti. Srednji pulmonalni sistolički krvni tlak snizio se za 9%. Sildenafil nije pokazao učinak na minutni volumen srca te nije narušio protok krvi kroz sužene koronarne arterije.

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju stresa izazvanog vježbanjem procijenjeno je

144 bolesnika s erektilnom disfunkcijom i kroničnom stabilnom anginom koji su redovito uzimali lijekove protiv angine (osim nitrata). Nisu uočene klinički značajne razlike između sildenafilom i placebo u vremenu do popuštanja angine.

Blage i prolazne razlike u raspoznavanju boja (plava/zelena) opažene su u nekih ispitanika uz primjenu Farnsworth-Munsell 100 hue testa 1 sat nakon doze od 100 mg, bez učinaka vidljivih nakon 2 sata poslije primjene doze. Pretpostavljeni mehanizam za ovu promjenu u raspoznavanju boje povezan je s inhibicijom PDE6 koja je uključena u fototransdukcijsku kaskadu mrežnice. Sildenafil nema učinaka na oštrinu vida ili osjetljivost na kontraste. U malom placebo kontroliranom ispitivanju bolesnika s dokumentiranom ranom makularnom degeneracijom povezanom s dobi (n=9), sildenafil (jednokratna doza, 100 mg) nije prikazao značajne promjene u provedenim testovima vida (oštrina vida, Amslerova mreža, raspoznavanje boja simulacijom semafora, Humphreyev perimetar i fotostres).

Nakon jednokratnih oralnih doza sildenafilom od 100 mg u zdravih dobrovoljaca nije bilo učinka na motilitet ili morfologiju spermija (vidjeti dio 4.6).

Daljne informacije o kliničkim ispitivanjima

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

U ispitivanjima s fiksnom dozom, udjeli bolesnika koji su prijavili da im je liječenje poboljšalo erekciju iznosili su 62% (25 mg), 74% (50 mg) i 82% (100 mg) u usporedbi s 25% kod placebo. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima stopa odustalih zbog sildenafilom bila je niska i slična placebo. Uzimajući u obzir sva ispitivanja, udio bolesnika koji su prijavili poboljšanje uz sildenafil bio je sljedeći: psihogena erektilna disfunkcija (84%), mješovita erektilna disfunkcija (77%), organska erektilna disfunkcija (68%), starije osobe (67%), dijabetes melitus (59%), ishemična bolest srca (69%), hipertenzija (68%), TURP (61%), radikalna prostatektomija (43%), ozljeda leđne moždine (83%), depresija (75%). Sigurnost i djelotvornost sildenafilom bila je održana u dugotrajnim ispitivanjima.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Azurvig u svim podskupinama pedijatrijske populacije u svrhu liječenja erektilne disfunkcije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Sildenafil se brzo apsorbira. Maksimalne koncentracije uočene u plazmi postižu se unutar 30 do 120 minuta (medijan 60 min) od oralnog doziranja natašte. Srednja apsolutna oralna bioraspodjelivost iznosi 41% (raspon 25-63%). Nakon oralnog doziranja sildenafil AUC i C_{max} rastu proporcionalno s dozom u preporučenom rasponu doze (25-100 mg).

Prilikom uzimanja sildenafil s hranom, brzina apsorpcije je smanjena sa srednjom odgodom t_{max} od 60 minuta i srednjim smanjenjem C_{max} od 29%.

Distribucija

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

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

Biotransformacija

Sildenafil se uglavnom odstranjuje putem mikrosomalnih izoenzima jetre CYP3A4 (glavni put) i CYP2C9 (sporedni put). Glavni cirkulirajući metabolit nastaje N-demetilacijom sildenafil.

Ovaj metabolit ima profil selektivnosti za fosfodiesterazu koji je sličan sildenafilu te *in vitro* djelovanje na PDE5 koje iznosi približno 50% od onog za ishodišni lijek. Koncentracije ovog metabolita u plazmi iznose približno 40% od onih opaženih za sildenafil. N-dezmetil metabolit se dalje metabolizira, s terminalnim poluvremenom od približno 4 h.

Eliminacija

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

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Stariji

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

Insuficijencija bubrega

U dobrovoljaca s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina= 30-80 ml/min) nakon uzimanja jednokratne oralne doze od 50 mg nije bilo promjena u farmakokinetici

sildenafil. Srednji AUC i Cmax N-dezmetil metabolita porasli su do 126% odnosno do 73%, u usporedbi s dobrovoljcima odgovarajućim po dobi, bez oštećenja funkcije bubrega. Međutim, zbog visoke varijabilnosti između ispitanika, ove razlike nisu bile statistički značajne. U dobrovoljaca s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) klirens sildenafil bio je snižen što je rezultiralo srednjim porastom AUC i Cmax od 100% odnosno 88% u usporedbi s dobrovoljcima odgovarajućim po dobi bez oštećenja funkcije bubrega. Nadalje, vrijednosti AUC i Cmax N-dezmetil metabolita bile su značajno povećane, 200% odnosno 79%.

Insuficijencija jetre

U dobrovoljaca s blagom do umjerenom cirozom jetre (Child-Pugh A i B) klirens sildenafil bio je snižen što je rezultiralo porastom AUC (84%) i Cmax (47%) u usporedbi s dobrovoljcima odgovarajućim po dobi bez oštećenja funkcije jetre. Farmakokinetika sildenafil u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitivana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

- natrijev benzoat
- bezvodna limunska kiselina
- sukraloza (E955)
- kalijev acesulfam (E950)
- hipromeloza (15 cP)
- ksantan guma
- okus paprene metvice 501500 TP0504 koji sadrži: kukuruzni maltodekstrin, komponente arome (mentofuran 0,6%, pulegon 0,2%, estragol 0,09%) i modificirani kukuruzni škrob E1450 (7,9%)
- aroma za prikrivanje SC241160 koja sadrži: prirodne arome, sukralozu E955 (94,5%), krumpirov maltodekstrin i monoamonijev glicirizinat (0,4%)
- pročišćena voda.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti: 24 mjeseca

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 10 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Za neotvorenu bočicu:

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Nakon prvog otvaranja:

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

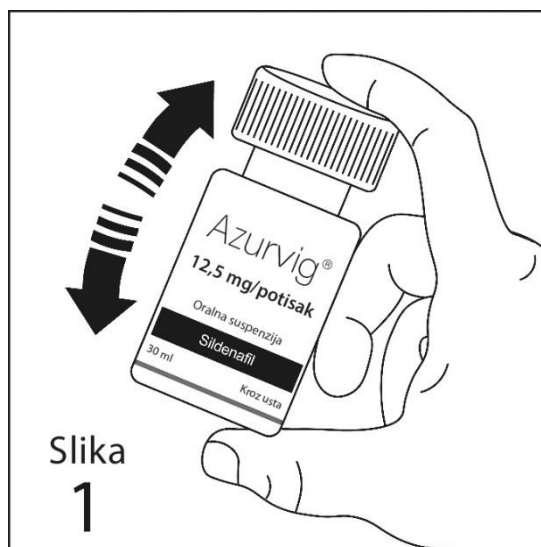
6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranje lijeka Azurvig sastoji se od bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) od 30 ml, opremljenih zatvaračem sigurnim za djecu od polietilena visoke gustoće (HDPE), i polipropilenske dozirne pumpice od 0,5 ml po potisku.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

UPUTE ZA UPORABU

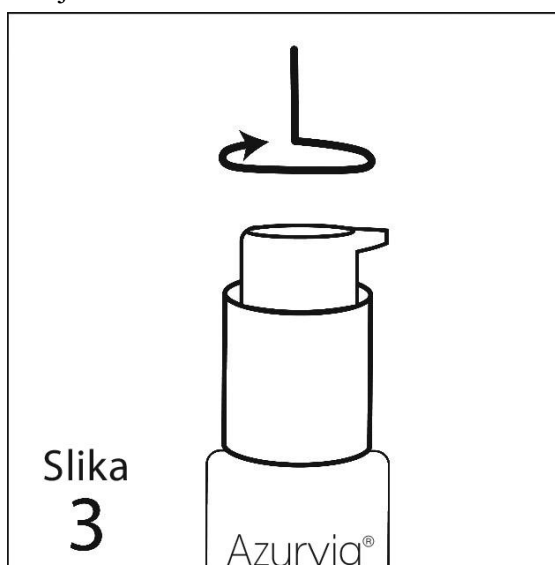
1. Prije svake uporabe, potrebno je snažno protresti bočicu otprilike 20 sekundi kako bi se osiguralo da u bočici nema taloga lijeka. Vidite sliku 1.



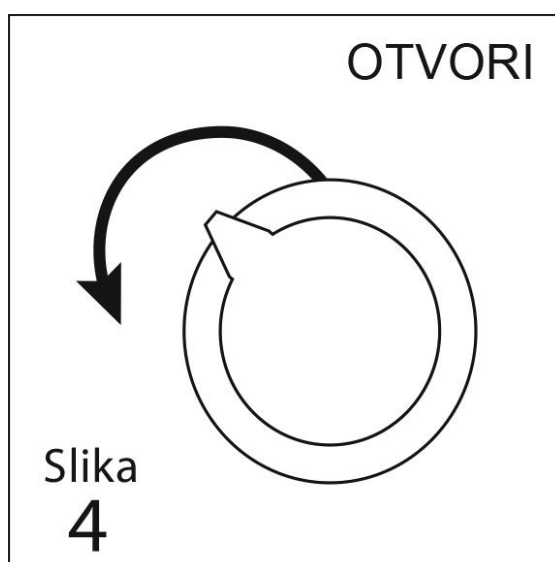
2. Navojni zatvarač siguran za djecu treba ukloniti čvrstim pritiskom prema dolje i okretanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Vidite sliku 2.



3. Pumpicu za doziranje potrebno je postaviti na vrh bočice ključući plastičnu tubu pažljivo u bočicu. Zatim pumpicu za doziranje treba držati na vratu boce i zavrtati u smjeru kazaljke na satu dok nije čvrsto pričvršćena. Vidjeti sliku 3.



4. Okrenite pumpicu za doziranje u otključani položaj. Vidite sliku 4.



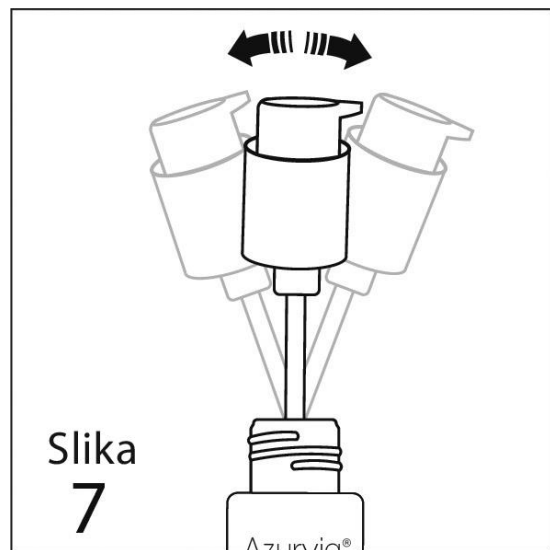
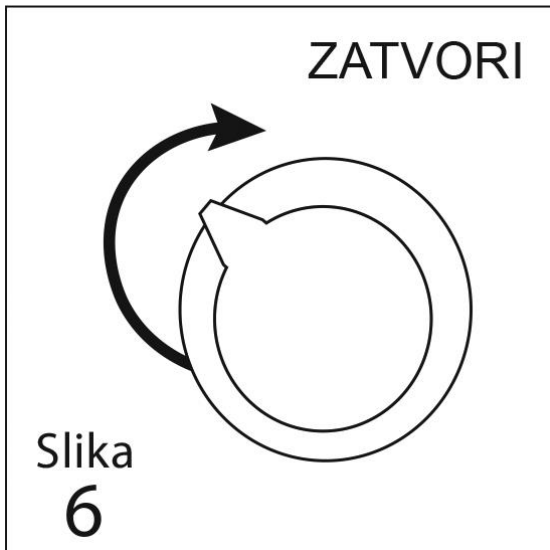
5. Prije svake uporabe (uključujući prvu uporabu): Aktivirajte pumpicu (pripremite je za ispravno raspršivanje) potpunim pritiskom vrha pumpice za doziranje prema dolje, tri puta zaredom. Otopina raspršena tijekom aktivacije se baca u upijajući materijal. Pumpica je sada spremna za korištenje i svaki potisak isporučuje prosječno 12,5 mg sildenafilila. Neuspjeh u procesu aktivacije može dovesti do raspršivanja niže doze tijekom uporabe.

Odbacite proizvod ispod crvene linije.

6. Zabacite glavu unatrag. Stavite pumpicu u usta. Pritisnite pumpicu za doziranje onoliko puta koliko je potrebno, prema dozi koju Vam je propisao liječnik, nanesite suspenziju na jezik i odmah progutajte suspenziju sa slinom. Izbjegavajte izravan kontakt između vrha pumpe za doziranje i unutrašnjosti usta i jezika. Vidite sliku 5.



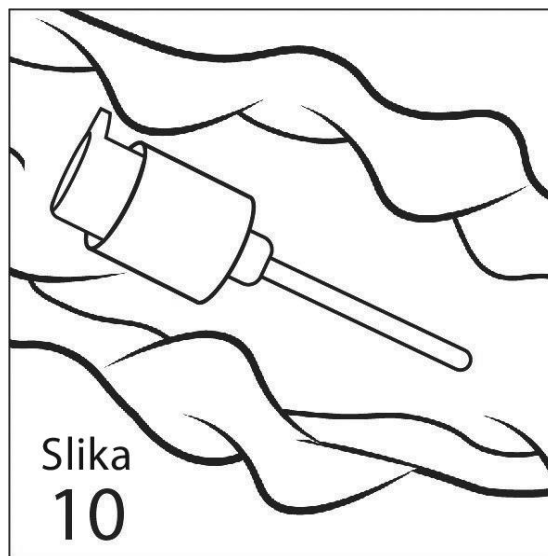
7. Zakrenite pumpicu za doziranje u zatvoreni položaj (slika 6) te uklonite pumpicu uz blago treskanje po unutarnjim stjenkama bočice i odvrtnje u smjeru suprotnom od kazaljke na satu (slika 7).



8. Navojni zatvarač siguran za djecu potrebno je vratiti na vrh bočice radi zatvaranja bočice nakon svake uporabe. (slika 8).



9. Vodom u potpunosti operite pumpicu za doziranje, pazeći da lijek ili voda ne ostanu u pumpici na način da aktivirate pumpicu nekoliko puta u upijajući materijal. Pustite da se pumpica temeljito osuši prije sljedeće uporabe. Vidite sliku 9 i sliku 10.



Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

NAPOMENA ZA BOLESNIKA – Budući da ove upute za uporabu zahtijevaju ponovnu aktivaciju prije svake doze i pranje pumpice za doziranje, bočica će sadržavati konačni prosječni isporučeni volumen od 20 ml oralne suspenzije.

Za pravilno zbrinjavanje, ostatke lijeka potrebno je držati u bočici dobro zatvorene, kao i sav korišteni materijal.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpen Pharma GmbH
Steinenfeld 3
77736 Zell am Harmersbach
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-180491620

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. ožujka 2024.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. ožujka 2026.