

---

### SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Ernafil®, film tableta, 50mg

Pakovanje: blister, 1 x 1 film tableta

Ernafil®, film tableta, 50mg

Pakovanje: blister, 2 x 1 film tableta

Ernafil®, film tableta, 50mg

Pakovanje: blister, 1 x 4 film tablete

Ernafil®, film tableta, 50mg

Pakovanje: blister, 2 x 4 film tablete

Ernafil®, film tableta, 100mg

Pakovanje: blister, 1 x 1 film tableta

Ernafil®, film tableta, 100mg

Pakovanje: blister, 2 x 1 film tableta

Ernafil®, film tableta, 100mg

Pakovanje: blister, 1 x 4 film tablete

Ernafil®, film tableta, 100mg

Pakovanje: blister, 2 x 4 film tablete

1. ACTAVIS LTD
- Proizvođač: 2. ACTAVIS EHF.
1. BLB016 Bulebel Industrial Estate, Zejtun, Malta
- Adresa: 2. Reykjavikurvegur 78, Hafnarfjordur, Island
- Podnosilac zahteva: ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD
- Adresa: Đorđa Stanojevića 12, Beograd

Broj rešenja: 515-01-00526-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00533-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®<sup>®</sup>, film tableta, 2 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00534-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®<sup>®</sup>, film tableta, 4 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00535-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®<sup>®</sup>, film tableta, 8 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00536-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00537-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00538-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00539-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)

## 1. IME LEKA

**Ernafil®, film tableta, 50mg**

**Ernafil®, film tableta, 100mg**

INN: sildenafil

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ernafil, 50 mg, film tablete su plave, bikonveksne film tablete oblika elipse, dimenzija 13,0 x 6,5 mm na jednoj strani tablete je utisnuta oznaka "SL50"

Ernafil, 100 mg, film tablete su plave, bikonveksne film tablete oblika elipse, dimenzija 17,0 x 8,5mm na jednoj strani tablete je utisnuta oznaka "SL100"

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Ernafil je indikovano kod odraslih muškaraca sa erektilnom disfunkcijom, odnosno nemogućnošću da se postigne ili održava erekcija penisa u meri koja je potrebna za seksualnu aktivnost.

Da bi Ernafil bio efikasan, potrebna je seksualna stimulacija.

### 4.2. Doziranje i način primene

Broj rešenja: 515-01-00526-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®, film tableta, 1 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00533-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®, film tableta, 2 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00534-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®, film tableta, 4 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00535-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®, film tableta, 8 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00536-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00537-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00538-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00539-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®, film tableta, 1 x (100 mg)

---

### Način primene

Za oralnu primenu.

#### *Primena kod odraslih osoba*

Za započinjanje terapije sa jačinom od 25 mg potrebno je koristiti lekove drugih proizvođača koji su dostupni na tržištu.

Preporučena doza leka iznosi 50 mg, i uzima se po potrebi približno jedan sat pre seksualnog odnosa. Doza leka se, na osnovu podataka o efikasnosti i tolerancije, može povećati na 100 mg, ili smanjiti na 25 mg.

Maksimalno preporučena doza leka iznosi 100 mg, a maksimalno preporučena učestalost uzimanja leka je jednom dnevno. Ako se Ernafil uzima sa hranom, početak delovanja može biti odložen, u poređenju sa uzimanjem leka natašte (vidi odeljak 5.2).

### Posebne populacije bolesnika

#### *Primena kod starijih osoba*

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

#### *Primena kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom*

Preporuke za doziranje opisane u delu „Primena kod odraslih” odnose se i na pacijente sa blagim i umerenim stepenom poremećaja bubrežne funkcije (Klirens kreatinina = 30 - 80 mL/min).

Kod pacijenata sa teškim poremećajem bubrežne funkcije (Klirens kreatinina < 30 mL/min) klirens sildenafilila je snižen, i potrebno je razmotriti primenu doze leka od 25 mg. Doza leka se, na osnovu podataka o efikasnosti i toleranciji, može povećati na 50 mg sve do 100 mg prema potrebi.

#### *Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre*

Budući da je klirens sildenafilila smanjen kod bolesnika sa oštećenom funkcijom jetre (npr. ciroza), potrebno je razmotriti primenu doze od 25 mg. Na osnovu efikasnosti i tolerancije, doza se može povećati na 50 mg sve do 100 mg prema potrebi.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nije indikovana primena leka Ernafil kod osoba mlađih od 18. godina.

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

Uz izuzetak ritonavira, čija se istovremena primena sa sildenafilom ne savetuje (videti odeljak 4.4), treba razmotriti primenu početne doze od 25 mg kod pacijenta koji istovremeno primaju terapiju CYP3A4 inhibitorima (videti odeljak 4.5).

Da bi se mogućnost razvoja posturalne hipotenzije svela na najmanju moguću meru, pacijenti bi trebalo da budu stabilni na terapiji alfa blokatorima, pre nego što se otpočne lečenje sildenafilom. Osim toga, treba razmotriti uvođenje sildenafilila sa početnom dozom od 25 mg (videti odeljke 4.4 i 4.5).

### **4.3. Kontraindikacije**

Broj rešenja: 515-01-00526-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00533-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 2 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00534-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 4 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00535-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 8 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00536-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00537-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00538-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00539-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci (videti odeljak 6.1).

U skladu sa poznatim dejstvima na put azotni oksid/ciklički gvanozin monofosfat (cGMP) (videti odeljak 5.1), pokazalo se da sildenafil pojačava hipotenzivna dejstva nitrata, i zbog toga je istovremena primena donora azotnog oksida (kao što je amil-nitrit) ili nitrata u bilo kom obliku kontraindikovana.

Kontraindikovana je istovremena primena inhibitora PDE5, uključujući sildenafil, sa stimulatorima gvanilat ciklaze kao što je riociguat, jer potencijalno može dovesti do simptomatske hipotenzije (videti odeljak 4.5).

Lekove za lečenje erektilne disfunkcije, uključujući i sildenafil, ne bi trebalo primenjivati kod muškaraca kojima se ne savetuje seksualna aktivnost (npr. pacijenti sa ozbiljnim kardiovaskularnim poremećajima kao što su nestabilna angina ili ozbiljna srčana insuficijencija).

Ernafil je kontraindikovan kod pacijenta kod kojih se javio gubitak vida na jednom oku kao posledica nearerijske anteriorne ishemične optičke neuropatije (NAION), bez obzira na to da li je taj događaj bio ili nije bio povezan sa ranijim izlaganjem PDE5 inhibitorima (videti odeljak 4.4).

Bezbednost sildenafil nije proučavana na sledećim podgrupama pacijenta i zbog toga je njegova primena kontraindikovana: teško oštećenje funkcije jetre, hipotenzija (krvni pritisak < 90/50 mmHg), pacijenti koji su nedavno doživeli moždani udar ili infarkt miokarda, kao i oni sa naslednim poremećajem degeneracije retine kao što je *retinitis pigmentosa* (mali broj ovih pacijenta imaju genetske poremećaje retinalne fosfodiesteraze).

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

Pre nego što se uzme u obzir farmakološka trepija, treba sprovesti lekarski pregled i razmotriti medicinsku anamnezu i uraditi fizikalni pregled da bi se dijagnostikovala erektilna disfunkcija i da bi se utvrdili mogući uzroci koji stoje iza toga.

##### Faktori kardiovaskularnog rizika

Pre otpočinjanja terapije za erektilnu disfunkciju, lekari bi trebalo da vode računa o kardiovaskularnom statusu svojih pacijenata, pošto postoji određeni stepen rizika po srce, koji je povezan sa seksualnom aktivnošću. Sildenafil ima vazodilatatorska svojstva, koja dovode do blagog i prolaznog smanjenja krvnog pritiska (videti odeljak 5.1). Pre propisivanja sildenafil, lekari bi trebalo pažljivo da razmotre da li će na njihove pacijente, koji već imaju određene primarne bolesti, ovo vazodilatatorno dejstvo imati neželjeni uticaj, naročito u kombinaciji sa seksualnom aktivnošću. Pacijenti sa povećanom osetljivošću na vazodilatatore uključuju i one sa opstrukcijom protoka iz leve komore (npr. stenoza aorte, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija) ili one koji imaju redak sindrom multiple sistemske atrofije koji se manifestuje kao ozbiljno poremećena autonomna kontrola krvnog pritiska.

Ernafil potencira hipotenzivni efekt nitrata (videti odeljak 4.3.).

Nakon pojave leka na tržište zabeleženi su ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, nestabilnu anginu, iznenadnu srčanu smrt, ventrikularnu aritmiju, cerebrovaskularno krvarenje, prolazni ishemički napad, hipertenziju i hipotenziju u vremenskoj vezi sa primenom sildenafil. Većina ovih pacijenata, ali ne i svi, imali su kardiovaskularne faktore rizika koji su ranije

Broj rešenja: 515-01-00526-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00533-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 2 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00534-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 4 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00535-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 8 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00536-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00537-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00538-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00539-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)

postojali. Zabeleženo je da se veliki broj ovih događaja javio tokom seksualnog odnosa ili neposredno nakon njega, a mali broj se javio nakon primene sildenafilu bez seksualne aktivnosti. Nije moguće utvrditi da li su ovi događaji direktno povezani sa ovim ili sa nekim drugim faktorima.

#### Prijapizam

Lekove za lečenje erektilne disfunkcije, uključujući i sildenafil, treba oprezno primenjivati kod pacijenta sa anatomskim deformacijama penisa (kao što je angulacija, kavernoza fibroza ili Pejronijeva bolest) ili kod pacijenata koji imaju stanja koja ih predisponiraju za priapizam (kao što je srpasta anemija, multipli mijelom ili leukemija).

Tokom postmarketinške primene sildenafilu prijavljeni su produžena erekcija i priapizam. U slučaju pojave erekcije koja traje duže od 4 sata, pacijent treba da potraži hitnu medicinsku pomoć. Ukoliko se priapizam ne leči odmah, može dovesti do oštećenja tkiva penisa i trajnog gubitka erekcije.

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

Bezbednost i efikasnost kombinovanja sildenafilu i drugih PDE5 inhibitora, sa drugim terapijama za lečenje plućne arterijske hipertenzije (PAH) koje sadrže sildenafil (REVATIO) ili drugim oblicima lečenja erektilne disfunkcije nije ispitivana. Stoga se primena takvih kombinacija ne preporučuje.

#### Efekat na vid

Slučajevi poremećaja vida prijavljeni su spontano prilikom istovremene primene sildenafilu i drugih PDE5 inhibitora (videti odeljak 4.8). Slučajevi nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije, retkog stanja, prijavljeni su spontano, kao i tokom opservacione studije, vezano sa primenom sildenafilu i drugih PDE5 inhibitora (videti odeljak 4.8). Pacijente treba savetovati da u slučaju bilo kakvog iznenadnog poremećaja vida, prestanu sa uzimanjem leka Ernafi i odmah zatraže savet lekara (videti odeljak 4.3).

#### Istovremena primena sa ritonavinom

Ne preporučuje se istovremena primena sildenafilu sa ritonavinom (videti odeljak 4.5).

#### Istovremena upotreba sa alfa blokatorima

Savetuje se oprez kada se sildenafil primenjuje kod pacijenta koji su na terapiji alfa blokatorima, zato što istovremena primena može da dovede do simptomatske hipotenzije kod malog broja osetljivih pojedinaca (videti odeljak 4.5). Najveća verovatnoća da se ovo javi je tokom prva 4 sata nakon uzimanja sildenafilu. Da bi se mogućnost razvoja posturalne hipotenzije svela na najmanju moguću meru, pacijenti bi trebalo da budu hemodinamski stabilni uz terapiju alfa blokatorima, pre nego što se otpočne lečenje sildenafilom. Treba razmotriti uvođenje sildenafilu sa dozama od 25 mg (videti odeljak 4.2). Osim toga, lekari treba da savetuju pacijente šta da rade u slučaju pojave simptoma posturalne hipotenzije.

#### Uticaj na krvarenje

Ispitivanja na humanim trombocitima pokazuju da sildenafil *in vitro* potencira antiagregacioni efekat natrijum nitroprusida. Nema podataka o bezbednosti primene sildenafilu kod pacijenta sa poremećajima krvarenja ili sa aktivnom peptičnom ulceracijom. Zbog toga sildenafil kod ovih pacijenta treba primeniti samo nakon pažljive procene odnosa rizika i koristi.

Broj rešenja: 515-01-00526-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00533-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 2 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00534-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 4 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00535-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 8 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00536-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00537-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00538-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00539-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)

#### Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Ernafil sadrži laktozu. Pacijenti sa retkom naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malformacijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

#### Upotreba kod žena

Ernafil nije indikovano za primenu kod žena.

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

#### Uticao drugih lekova na sildenafil

##### *In vitro ispitivanja:*

Metabolizam sildenafil se uglavnom ostvaruje posredstvom citohroma P450 (CYP) izoforme 3A4 (glavni put) i 2C9 (sporedni put). Zbog toga, inhibitori tih izoenzima mogu da smanje klirens, a induktori mogu da povećaju klirens sildenafil.

##### *In vivo ispitivanja:*

Farmakokinetičke analize podataka iz kliničkih istraživanja pokazuju smanjenje klirensa sildenafil kada se primenjuje istovremeno sa CYP3A4 inhibitorima (kao što su ketokonazol, eritromicin, cimetidin).

Iako kod ovih pacijenata nije primećeno povećanje incidence neželjenih dejstava, kada se sildenafil primenjuje istovremeno sa CYP3A4 inhibitorima, treba razmotriti početnu dozu od 25 mg.

Istovremena primena inhibitora HIV proteaze, ritonavira, koji je veoma snažan inhibitor P450, u Stanju dinamičke ravnoteže (500 mg dva puta dnevno) sa sildenafilom (100 mg u jednoj dozi) dovela je do uvećanja od 300% (4 puta) vrednosti C<sub>max</sub> sildenafil i uvećanja od 1000% (11 puta) vrednosti PIK sildenafil u plazmi. Za 24 sata koncentracija sildenafil u plazmi bila je približno 200 nanograma/mL, u poređenju sa približno 5 nanograma/mL kada se primenjuje samo sildenafil. Ovo je u skladu sa izraženim dejstvom ritonavira na širok spektar P450 supstrata. Sildenafil nema uticaja na farmakokinetiku ritonavira. Na osnovu ovih farmakokinetičkih rezultata ne savetuje se istovremena primena sildenafil sa ritonavir (videti odeljak 4.4), pa shodno tome u svakom slučaju maksimalna doza sildenafil ni pod kakvim okolnostima ne sme biti veća od 25 mg unutar 48 sati.

Istovremena primena inhibitora HIV proteaze, sakvinavira, inhibitora CYP3A4, u stabilnom stanju (1200 mg tri puta dnevno) sa sildenafilom (100 mg u jednoj dozi) dovela je do uvećanja od 140% C<sub>max</sub> sildenafil i uvećanja od 210% vrednosti PIK sildenafil. Sildenafil nema uticaja na farmakokinetiku sakvinavira (videti odeljak 4.2). Može se očekivati da jači CYP3A4 inhibitori, kao što su ketokonazol i itraconazol, imaju jača dejstva.

Kada se pojedinačna doza sildenafil od 100 mg primeni zajedno sa eritromicinom, specifičnim CYP3A4 inhibitorom, u stanju dinamičke ravnoteže (500 mg dva puta dnevno tokom 5 dana), uočeno je 182%-tno povećanje od sistemskog izlaganja sildenafilu (PIK). Kod normalno zdravih dobrovoljaca muškog pola, nije

Broj rešenja: 515-01-00526-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00533-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 2 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00534-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 4 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00535-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 8 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00536-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00537-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00538-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00539-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)

bilo znakova uticaja azitromicina (500 mg dnevno tokom 3 dana) na vrednosti PIK,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , konstantu stope eliminacije, ili naknadnog vremena polueliminacije sildenafilu i njegovog osnovnog metabolita u optjecaju. Cimetidin (800 mg), inhibitor citohroma P450 i nespecificni CYP3A4 inhibitor, prouzrokovao je 56%-tni porast koncentracije sildenafilu u plazmi, kada se primenjivao istovremeno sa sildenafilom (50 mg), kod zdravih dobrovoljaca.

Sok od grejpfruta je slab inhibitor CYP3A4 uključen u metabolizam ćelija zida creva, može dovesti do umerenog povećanja koncentracije sildenafilu u plazmi.

Pojedinačne doze antacida (magnezijum-hidroksid/aluminijum-hidroksid) nisu uticale na bioraspoloživost sildenafilu.

Iako nisu sprovedene specifične studije interakcije za sve lekove, postojeće farmakokinetičke analize su pokazale da nema dejstava na farmakokinetiku sildenafilu kada se istovremeno sa njim primenjuju sledeće grupe lekova: CYP2C9 inhibitori (kao što su tolbutamid, varfarin, fenitoin), CYP2D6 inhibitori (kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina, triciklični antidepresivi), tiazidi i slični diuretici, diuretici koji čuvaju kalijum i oni koji deluju na Henleovu petlju, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, blokatori kalcijumskih kanala, beta-adrenergički antagonisti ili induktori metabolizama CYP450 (kao što su rifampicin i barbiturati). U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima muškog pola, istovremena primena antagonista endotelina, bosentana (induktor CYP3A4 [umereni], CYP2C9 i verovatno CYP2C19), u stanju dinamičke ravnoteže (125 mg dva puta dnevno) sa sildenafilom u stanju dinamičke ravnoteže (80 mg tri puta na dan), rezultirala je sa 62,6%-tnim smanjenjem PIK, odnosno 55,4%-tnim smanjenjem  $C_{max}$  sildenafilu. Zbog toga se kod istovremene primene jakih CYP3A4 induktora, kao što je rifampicin, očekuju veća smanjenja koncentracije sildenafilu u plazmi. Nikorandil je hibrid aktivatora kalijumovih kanala i nitrata. Zbog toga što u njegovom sastavu postoje nitrati, on ima potencijal za ozbiljne interakcije sa sildenafilom.

#### Uticaj sildenafilu na druge lekove

##### *In vitro ispitivanja:*

Sildenafil je slab inhibitor citohrom P450 izoformi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ). Utvrđena maksimalna koncentracija sildenafilu u plazmi je približno  $1 \mu M$  nakon preporučenih doza i malo je verovatno da će Ernafil izmeniti klirens supstrata ovih izoenzima. Nema podataka o interakciji sildenafilu i nespecificnih inhibitora fosfodiesteraze kao što su teofilin ili dipiridamol.

##### *In vivo ispitivanja:*

U skladu sa poznatim dejstvima na put azotni oksid/ciklički gvanozin monofosfat (cGMP) (videti odeljak 5.1), pokazalo se da sildenafil pojačava hipotenzivna dejstva nitrata, i zbog toga je istovremena primena donora azotnog oksida ili nitrata u bilo kom obliku, kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

##### Riociguat:

Pretkliničke studije pokazale su aditivan učinak na sniženje sistemskog krvnog pritiska, kada su se primenjivali

Broj rešenja: 515-01-00526-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00533-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 2 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00534-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 4 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00535-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 8 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00536-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00537-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00538-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00539-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)



inhibitori PDE5 u kombinaciji sa riocigvatom. U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da riocigvat pojačava hipotenzivne učinke inhibitora PDE5. Nije bilo dokaza povoljnog kliničkog delovanja, ove kombinacije u ispitivanoj populaciji. Istovremena primena riocigvata s inhibitorima PDE5, uključujući sildenafil, je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena sildenafilu kod pacijenta koji uzimaju terapiju alfa blokatorima može da dovede do simptomatske hipotenzije kod malog broja osetljivih pojedinaca. Najveća verovatnoća da se simptomatska hipotenzija razvije je tokom prvih 4 sata nakon uzimanja sildenafilu (videti tačke 4.2 i 4.4). U tri specifične studije interakcije leka na lek, alfa blokatori doksazosin (4 mg i 8 mg) i sildenafil (25 mg, 50 mg, ili 100 mg) primenjivani su istovremeno kod pacijenta sa benignom hiperplazijom prostate (BHP) stabilizovanim na terapiji doksazosinom.

U ispitivanoj populaciji koja je obuhvaćena ovom studijom primećeno je prosečno dodatno smanjenje krvnog pritiska u ležećem položaju od 7/7 mmHg, 9/5 mmHg odnosno 8/4 mmHg, kao i prosečno dodatno smanjenje krvnog pritiska u stojećem položaju srednjih vrednosti od 6/6 mmHg, 11/4 mmHg odnosno 4/5 mmHg, tim redosledom. Kada su sildenafil i doksazosin primenjivani istovremeno kod pacijenta stabilizovanim na terapiji doksazosinom, bilo je retkih izveštaja o pacijentima kod kojih se javila simptomatska posturalna hipotenzija. Ovi izveštaji su uključivali vrtoglavicu i blagu nesvesticu, ali ne i sinkopu.

Nisu zabeležene značajne interakcije kod istovremene primene sildenafilu (50 mg) sa tolbutamidom (250 mg) ili varfarinom (40 mg), lekovi koji se metabolišu putem CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) nije potencirao pojačao dejstvo acetilsalicilne kiseline (150 mg) na produžetak vremena krvarenja.

Sildenafil (50 mg) nije pojačao hipotenzivno dejstvo alkohola kod zdravih dobrovoljaca sa prosečnom maksimalnom koncentracijom alkohola u krvi od 80 mg/dL.

Analizom podataka, sledeće grupe antihipertenzivnih lekova: diuretici, beta blokatori, ACE inhibitori, angiotenzin II antagonisti, antihipertenzivni lekovi ( vazodilatatori i oni sa centralnim delovanjem), blokatori adrenergičnih neurona, blokatori kalcijumovih kanala i blokatori alfa adrenoceptora, nisu pokazale razliku u profilu neželjenih dejstava kod pacijenta koji su uzimali sildenafil, u poređenju sa terapijom placebom. U specifičnoj studiji interakcije u kojoj je sildenafil (100 mg) primenjen istovremeno sa amlodipinom, kod hipertenzivnih pacijenta, javilo se dodatno sniženja sistolnog krvnog pritiska u ležećem položaju od 8 mmHg. Odgovarajuće dodatno sniženje dijastolnog krvnog pritiska u ležećem položaju bilo je 7 mmHg. Ova dodatna sniženja krvnog pritiska bila su slične magnitude kao ona koja su primećena kada se sildenafil primenjuje samostalno kod zdravih dobrovoljaca (videti odeljak 5.1).

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

Kod zdravih dobrovoljaca muškog pola, sildenafil je u stanju dinamičke ravnoteže (80 mg tri puta na dan) rezultirao sa 49,8%-tnim povećanjem PIK bosentana i 42%-tnim povećanjem  $C_{max}$  bosentana (125 mg dva puta na dan).

Broj rešenja: 515-01-00526-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00533-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 2 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00534-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 4 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00535-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 8 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00536-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00537-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00538-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00539-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)



#### 4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Lek Ernafil nije indikovano za primenu kod žena.

Nisu sprovedena odgovarajuća ili dobro kontrolisana ispitivanja kod trudnica ili dojilja.

Nakon oralne primene sildenafil, u reproduktivnim studijama na pacovima i kunićima nisu otkrivena relevantna neželjena dejstva

Nije bilo efekta na motilitet ili morfologiju spermatozoida nakon jedne oralne doze od 100 mg sildenafil kod zdravih dobrovoljaca (videti odeljak 5.1).

#### 4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nisu rađene studije o uticaju leka na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

Pošto su u kliničkim istraživanjima sa sildenafilom zabeležene vrtoglavice i promene u čulu vida, pacijenti bi trebalo da procene kako reaguju na lek Ernafil pre upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil leka sildenafil zasnovan je na podacima dobijenim iz 74 dvostruko slepe placebo kontrolisane kliničke studije sprovedene na 9570 pacijenata koji su primali lek u preporučenim dozama. Najčešće prijavljene neželjene reakcije u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata koji su primali sildenafil bile su glavobolja, naleti crvenila, dispepsija, nazalna kongestija, vrtoglavica, mučnina, naleti vrućine, poremećaji vida, cijanopsija i zamućen vid.

Neželjena dejstva iz postmarketinškog praćenja prikupljena su u periodu procenjenom dužem od 10 godina. S obzirom na to da sva neželjena dejstva nisu prijavljena nosiocu dozvole i nisu uvrštena u bazu podataka o bezbednosti, to se njihova učestalost ne može sa sigurnošću utvrditi.

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U donjoj tabeli navode se sve medicinski značajne neželjene reakcije, koje su u kliničkim ispitivanjima zabeležene sa učestalošću većom nego nakon primene placeba, prema klasi organskog sistema i učestalosti: veoma česte  $\geq 1/10$ , česte  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ , povremene  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ , retke  $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ . Dodatno, učestalost klinički značajnih neželjenih reakcija zabeleženih tokom postmarketinškog praćenja je navedena kao nepoznata. U okviru svake grupe po učestalosti neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

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

Broj rešenja: 515-01-00526-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00533-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 2 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00534-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 4 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00535-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 8 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00536-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00537-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00538-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00539-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)

Sistem organa	Veoma česta ( $\geq 1/10$ )	Česta ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )	Povremena ( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )	Retka ( $\geq 1/10000$ i $< 1/1000$ )
<b>Infekcije i infestacije</b>			Rinitis	
<b>Imunološki poremećaji</b>			Preosetljivost	
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	Glavobolja	Vrtoglavica	Somnolencija, hipoestezija	Cerebrovaskularni događaj, prolazni ishemijski napad, Napadi-Konvulzije*, Ponovni napadi-konvulzije*, sinkopa
<b>Poremećaji na nivou oka</b>		Poramećaj percepcije boja**, Poremećaji vida, zamućen vid	Poremećaji lakrimacije***, bol u oku, Fotofobija, Fotopsija, Okularna hiperemija, Pojačana svetlosti u ograničenom delu vidnog polja, Konjuktivitis	Nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija (NAION)*, Okluzija krvnih sudova retine*, Hemoragija retine, Arterosklerotska retinopatija, Retinalni poremećaj, Glaukom, Defekt vidnog polja, Diplopija, Smanjena oštrina vida, Miopija, Astenopija, Plutajuće čestice u staklastom telu, Poremećaj dužice, Midrijaza, Svetlosne aureole, Edem oka, Otok oka, Poremećaj oka, Konjuktivalna hiperemija, Iritacija oka, Neuobičajen osećaj u oku, Edem

Broj rešenja: 515-01-00526-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (50 mg)  
 Broj rešenja: 515-01-00533-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 2 x (50 mg)  
 Broj rešenja: 515-01-00534-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 4 x (50 mg)  
 Broj rešenja: 515-01-00535-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 8 x (50 mg)  
 Broj rešenja: 515-01-00536-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
 Broj rešenja: 515-01-00537-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
 Broj rešenja: 515-01-00538-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
 Broj rešenja: 515-01-00539-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)

				kapka, Diskoloracija sklere
<b>Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu</b>			Vertigo, Tinitus	Gubitak sluha
<b>Kardiološki poremećaji</b>			Tahikardija , Palpitacije	Iznenadna srčana smrt * , Infarkt miokarda, Ventrikularne aritmije * , Atrijalna fibrilacija, Nestabilna angina
<b>Vaskularni poremećaji</b>		Naleti crvenila, naleti vrućine	Hipertenzija, Hipotenzija	
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>		Nazalna kongestija	Epistaksa, kongestija sinusa	Stezanje u grlu, nazalni edem, suva sluzokoža nosa
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>		Mučnina, Dispepsija	Gastro-ezofagealna refluksna bolest, povraćanje, bol gornjeg dela abdomena, suva usta	Oralna hipoestezija
<b>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</b>			Osip	<i>Steven-Johnsonov</i> sindrom (SJS) * , toksična epidermalna nekroliza(TEN) *
<b>Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva</b>			Mijalgija, bol u ekstremitetima	
<b>Poremećaj bubrega i urinarnog sistema</b>			Hematurija	
<b>Poremećaji</b>				Krvarenje iz penisa,

Broj rešenja: 515-01-00526-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (50 mg)  
 Broj rešenja: 515-01-00533-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 2 x (50 mg)  
 Broj rešenja: 515-01-00534-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 4 x (50 mg)  
 Broj rešenja: 515-01-00535-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 8 x (50 mg)  
 Broj rešenja: 515-01-00536-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
 Broj rešenja: 515-01-00537-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
 Broj rešenja: 515-01-00538-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
 Broj rešenja: 515-01-00539-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)

<b>reproduktivnog sistema i na nivou dojki</b>				prijapizam*, krv u ejakulatu, produžena erekcija
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>			Bol u grudima, slabost, osećaj vrućine	Razdražljivost
<b>Istraživanja</b>			Ubrzan rad srca	

**\*Prijavljeni isključivo nakon stavljanja leka u promet.**

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

**\*\*\*Poremećaj lakrimacije: suva sluzokoža oka, poremećaj suzenja i pojačano suženje oka.**

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

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

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

#### **4.9. Preoziranje**

U ispitivanjima na dobrovoljcima, neželjena dejstva beležena prilikom primene leka u pojedinačnim dozama do 800 mg bila su slična onima primećenim prilikom primene leka u manjim dozama, ali su ona po intenzitetu i po učestalosti bila izraženija. Primena leka u dozi od 200 mg nije dovela do povećane efikasnosti, ali je incidenca neželjenih dejstava (glavobolja, naleti crvenila, vrtoglavica, dispepsija, nazalna kongestija, poremećaj vida) bila uvećana.

U slučaju preoziranja, prema potrebi treba primeniti standardne suportivne mere. Ne može se očekivati da se dijalizom bubrega može ubrzati klirens sildenafilila zato što se on u velikoj meri vezuje za proteine plazme i ne eliminiše se urinom.

Broj rešenja: 515-01-00526-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (50 mg)

Broj rešenja: 515-01-00533-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 2 x (50 mg)

Broj rešenja: 515-01-00534-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 4 x (50 mg)

Broj rešenja: 515-01-00535-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 8 x (50 mg)

Broj rešenja: 515-01-00536-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-00537-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-00538-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-00539-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

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

**ATC kod:** G04BE03

#### Mehanizam dejstva

Sildenafil se primenjuje oralno u terapiji erektilne disfunkcije. Uz seksualnu stimulaciju, i upotrebu sildenafilu povećava se dotok krvi u penis i na taj način uspostavlja se prethodno narušena erektilna funkcija,

Fiziološki mehanizam, koji je odgovoran za erekciju penisa, uključuje oslobađanje azotnog oksida (NO) u kavernožnim telima tokom seksualne stimulacije. Azotni oksid zatim aktivira enzim gvanilat ciklazu, koja dovodi do povećanja koncentracije cikličnog gvanozin monofosfata (cGMP), i tako dovodi do opuštanja glatkih mišića u kavernožnim telima i omogućava dotok krvi.

Sildenafil je snažan i selektivan inhibitor cGMP specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) u kavernožnim telima, gde je PDE5 odgovoran za razgradnju cGMP. Sildenafil ima posredno dejstvo na erekciju. On nema direktno relaksantno dejstvo na izolovana kavernožna tela, ali snažno pojačava releksantno dejstvo NO na ovo tkivo. Kada se aktivira put NO/cGMP, što se događa uz seksualnu stimulaciju, inhibicija PDE5 sildenafilom rezultira povećanim vrednostima cGMP u kavernožnim telima. Zbog toga je neophodna seksualna stimulacija kako bi sildenafil ispoljio željeno farmakološko dejstvo.

#### Farmakodinamski efekat

Istraživanja *in vitro* pokazala su da je sildenafil selektivan za PDE5, koji je uključen u proces erekcije. Njegovo dejstvo je snažnije na PDE5 nego na ostale fosfodiesteraze. Selektivnost je 10 puta veća od selektivnosti za PDE6, koja je uključena u fototransdukcioni put u retini. Pri maksimalno preporučenim dozama, ona je 80 puta veća nego za PDE1 i preko 700 puta veća nego za PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. Posebno, sildenafil ima preko 4.000 puta veću selektivnost za PDE5 nego za PDE3, cAMP specifičnoj izoforni fosfodiesteraze, uključenoj u kontrolu srčanih kontrakcija.

#### Klinička efikasnost i bezbednost

Dve kliničke studije su posebno dizajnirane da procene vremenski okvir u kome sildenafil može da izazove erekciju kao odgovor na seksualnu stimulaciju. U studiji pletizmografije penisa (RigiScan) na pacijentima koji su sildenafil uzimali natašte, srednja vrednost vremena početka delovanja, kod onih koji su postigli erekciju čvrstine od 60% (dovoljne za seksualni odnos), bila je 25 minuta (u opsegu 12-37 minuta). U odvojenoj RigiScan studiji, sildenafil je mogao da izazove erekciju kao odgovor na seksualnu stimulaciju 4-5 sati nakon doziranja.

Broj rešenja: 515-01-00526-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00533-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 2 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00534-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 4 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00535-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 8 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00536-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00537-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00538-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00539-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)

Sildenafil izaziva blago i prolazno smanjenje krvnog pritiska koje, u većini slučajeva, ne prelazi u kliničko dejstvo. Srednja vrednost maksimalnog smanjenja sistolnog krvnog pritiska u ležećem položaju nakon oralnog doziranja od 100 mg, bila je 8,4 mmHg. Odgovarajuća promena dijastolnog krvnog pritiska u ležećem položaju bila je 5,5 mmHg. Ova smanjenja krvnog pritiska su u skladu sa vazodilatatornim dejstvom sildenafil, verovatno zbog povišenog nivoa cGMP u glatkim mišićima krvnih sudova. Pojedinačne oralne doze sildenafil od 100 mg kod zdravih dobrovoljaca nisu imale klinički značajna dejstva na EKG.

U studiji hemodinamičkog dejstva pojedinačne oralne doze od 100 mg sildenafil na 14 pacijenata sa ozbiljnim oboljenjem koronarne arterije (CAD) (>70% stenozе najmanje jedne koronarne arterije), srednja vrednost smanjenja sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u ležećem položaju bila je 7% i 6%, tim redosledom, u poređenju sa osnovnim stanjem, (početnim vrednostima).

Srednja vrednost smanjenja pulmonalnog sistolnog krvnog pritiska bila je 9%. Sildenafil nije pokazao dejstvo na minutni volumen srca i nije remenio protok krvi kroz sužene koronarne arterije.

U dvostruko slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju stresa izazvanog vežbanjem, procenjeno je da 144 pacijenata sa erektilnom disfunkcijom i hronično stabilnom anginom koji koriste lekove u smislu terapije angine (osim nitrata), nisu uočene klinički značajne razlike između sildenafil i placebo u vremenu do popuštanja angine.

Kod nekih ispitanika otkrivene su blage i prolazne promene u razlikovanju boja (plavo/zeleno) pomoću Farnsworth-Munsell testa sa 100 nijansi, sat vremena nakon doze od 100 mg, bez vidljivih dejstava dva sata nakon doziranja. Pretpostavljeni mehanizam ove promene u razlikovanju boja povezan je sa inhibicijom PDE6, koji je uključen u fototransdukcionu kaskadu retine. Sildenafil nema uticaja na oštrinu vida niti na osjetljivost na kontrast. U placebo-kontrolisanom ispitivanju sa malim brojem pacijenata (n=9) sa dokumentovanom ranom makularnom degeneracijom uzrokovanom starenjem, sildenafil (jednokratna doza od 100 mg) nije pokazao značajne promene u sprovedenim testovima za ispitivanje vida: test za ispitivanje oštine vida, *Amsler grid* (test za ispitivanje oštine vida), *Colour discrimination simulated traffic light* (za raspoznavanje boja simulacijom semafora), *Humphrey* perimetrija (za merenje vidnog polja) i fotostres test.

Kod zdravih dobrovoljaca, sildenafil primenjen oralno u jednokratnoj dozi od 100 mg, nije imao uticaj na pokretljivost spermatozoida ili morfologiju (videti odeljak 4.6).

#### *Dodatne informacije o kliničkim istraživanjima*

U kliničkim istraživanjima sildenafil je bio primenjen na više od 8.000 pacijenata starosti 19-87 godina. Zastupljene su bile sledeće grupe pacijenata: starije osobe (19,9%), pacijenti sa hipertenzijom (30,9%), dijabetes melitusom (20,3%), ishemijskom bolesti srca (5,8%), hiperlipidemija (19,8%), povrede kičmene moždine (0,6%), depresijom (5,2%), transuretralnom resekcijom prostate (3,7%), radikalnom prostatektomijom (3,3%). Sledeće grupe nisu bile dobro predstavljene ili su bile isključene iz kliničkih istraživanja: pacijenti sa hirurškom intervencijom na karlici, pacijenti nakon radioterapije, pacijenti sa teškom insuficijencijom jetre ili bubrega i pacijenti sa određenim kardiovaskularnim stanjima (videti odeljak 4.3).

U studijama sa fiksnim dozama, udeo pacijenata koji su prijavili da je lečenje poboljšalo njihovu erekciju bilo je 62% (25 mg), 74% (50 mg) i 82% (100 mg) u poređenju sa 25% kod pacijenata koji su

Broj rešenja: 515-01-00526-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00533-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 2 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00534-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 4 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00535-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 8 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00536-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00537-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00538-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00539-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)

primali placebo. U kontrolisanim kliničkim istraživanjima broj pacijenta koji su prekinuli terapiju sildenafilom bio je mali i približno isti kao sa placeboom.

Kada se uzmu u obzir sva istraživanja, udeo pacijenta koji su prijavili poboljšanje sa sildenafilom bio je sledeći: psihogena erektilna disfunkcija (84%), mešovita erektilna disfunkcija (77%), organska erektilna disfunkcija (68%), starije osobe (67%), dijabetes melitus (59%), ishemična bolest srca (69%), hipertenzija (68%), TURP (61%), radikalna prostatektomija (43%), povreda kičmene moždine (83%), depresija (75%). Bezbednost i efikasnost sildenafilu je održana i u dugotrajnim studijama.

### Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka sildenafil u svim podgrupama pedijatrijske populacije u svrhu lečenja erektilne disfunkcije (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija:

Sildenafil se brzo resorbuje. Maksimalna primećena koncentracija u plazmi dostiže se tokom 30 do 120 minuta (prosečno 60 minuta) nakon oralnog doziranja natašte. Prosečna apsolutna oralna bioraspoloživost je 41% (u opsegu 25-63%). Nakon oralnog doziranja sildenafilu PIK i  $C_{max}$  rastu proporcionalno s dozom u preporučenom rasponu doze (25-100 mg).

Kada se sildenafil uzima sa hranom, stepen resorpcije je smanjen, sa prosečnim odlaganjem  $t_{max}$  za 60 minuta i prosečnim smanjenjem  $C_{max}$  od 29%.

### Distribucija:

Prosečan volumen distribucije ( $V_d$ ) u stanju dinamičke ravnoteže za sildenafil iznosi 105 L, što ukazuje na distribuciju u tkiva. Nakon jedne oralne doze od 100 mg, prosečna maksimalna ukupna koncentracija sildenafilu u plazmi je približno 440 nanogram/mL (CV 40%). Pošto se sildenafil (i njegov glavni metabolit u opticaju N-desmetil) 96% vezan za proteine u plazmi, što dovodi do prosečne maksimalne slobodne koncentracije sildenafilu u plazmi od 18 nanogram/mL (38 nM). Vezivanje za proteine ne zavisi od ukupne koncentracije leka.

Kod zdravih dobrovoljaca koji su dobijali sildenafil (100 mg u jednokratnoj dozi), manje od 0,0002% (prosečno 188 nanogram) primljene doze bilo je prisutno u ejakulatu 90 minuta nakon doziranja.

### Metabolizam:

Sildenafil se pretežno uklanja putem mikrozomalnih izoenzima jetre CYP3A4 (glavni put) i CYP2C9 (sporedni put). Osnovni metabolit u opticaju je rezultat N-demetilacije sildenafilu. Ovaj metabolit ima profil selektivnosti za fosfodiesteraze sličan kao i sildenafil i *in vitro* potencijal za PDE5 približno 50% od osnovnog leka. Koncentracije u plazmi ovog metabolita su približno 40% od onih koje su zabeležene za sildenafil. N-desmetil metabolit se dalje metaboliše, sa krajnjim vremenom polueliminacije od približno 4 h.

Broj rešenja: 515-01-00526-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00533-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 2 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00534-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 4 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00535-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 8 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00536-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00537-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00538-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00539-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)



### Eliminacija:

Ukupan klirens sildenafilila iz organizma je 41 L/h sa rezultirajućom terminalnom fazom polueliminacije od 3-5 h. I nakon oralne i nakon intravenske primene, sildenafilil se ekskretuje u obliku metabolita pretežno fecesom (približno 80% primenjene oralne doze) i u manjoj meri urinom (približno 13% primenjene oralne doze).

### Farmakokinetika kod specijalnih grupa pacijenata

#### *Stariji pacijenti*

Kod zdravih dobrovoljaca starije uzrasne dobi ( $\geq 65$  godina) imali su smanjen klirens sildenafilila, što za posledicu ima povećanje koncentracije sildenafilila i aktivnog N-dezmetil metabolita u plazmi od približno 90% u poređenju sa koncentracijama zabeleženim kod zdravih, mlađih dobrovoljaca (18-45 godina). Zbog razlike u vezivanju za proteine plazme vezane za godine, odgovarajuće povećanje slobodne koncentracije sildenafilila u plazmi bilo je približno 40%.

#### *Bubrežna insuficijencija*

Kod dobrovoljaca sa blagim do umerenim poremećajem bubrežne funkcije (klirens kreatinina = 30 - 80 mL/min), primene jednokratne oralne doze leka od 50 mg, nije dovela do promena u farmakokinetici. Srednja vrednost PIK i  $C_{max}$  N-desmetil metabolita povećala se za 126% odnosno 73%, tim redosledom, u poređenju sa dobrovoljcima bez renalne insuficijencije iste starosti. Međutim, usled postojanja velikih interindividualnih razlika, uočene razlike nisu statistički značajne. Kod dobrovoljaca sa težim poremećajem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 mL/min), klirens sildenafilila je bio snižen, što je dovelo do porasta PIK za 100% i  $C_{max}$  za 88%, u poređenju sa dobrovoljcima iste starosti ali sa očuvanom funkcijom bubrega. Takođe, došlo je i do značajnog porasta vrednosti PIK (79%) i  $C_{max}$  (200%) N-dezmetil metabolita.

#### *Insuficijencija jetre*

Kod pacijenata sa blagom do umerenom cirozom jetre (*Child-Pugh A i B*), klirens sildenafilila je bio snižen, što je dovelo do porasta vrednosti PIK (84%) i  $C_{max}$  (47%), u poređenju sa vrednostima zabeleženim kod dobrovoljaca iste starosti, ali bez poremećene funkcije jetre. Farmakokinetika sildenafilila kod pacijenata sa teškim poremećajem funkcije jetre nije ispitivana.

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

Pretklinički podaci dobijeni u uobičajenim ispitivanjima kao što su: ispitivanje bezbednosti, ispitivanje toksičnosti posle ponovljene primene leka, ispitivanje genotoksičnosti, karcinogenosti i reproduktivne toksičnosti, nisu pokazali da postoji povećan rizik od ispoljavanja specijalnih štetnih efekata kod ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

Broj rešenja: 515-01-00526-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00533-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 2 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00534-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 4 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00535-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 8 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00536-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00537-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00538-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00539-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Ernafil, 50 mg, film tablete i Ernafil, 100 mg, film tablete:

*Jezgro:*

laktoza, monohidrat;  
celuloza, mikrokristalna;  
povidon K29-32;  
kroskarmeloza-natrijum;  
magnezijum-stearat.

*Film obloga:*

Opadry 03F20404 Blue koja sadrži:  
Hipromeloza 6cP;  
titan-dioksid (E 171);  
makrogol 6000;  
indigo carmine aluminium lake (E132).

### 6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

### 6.3. Rok upotrebe

3 godine

### 6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati van domašaja i vidokruga dece!

Lek čuvati na temperaturi do 30°C.

Lek ne treba koristiti nakon isteka roka koji je naznačen na spoljašnjem pakovanju leka.

### 6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

*Ernafil, 50 mg, film tablete*

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC//Aluminijumski blister koji sadrži 1 ili 4 film tablete.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi; jedan blister sa 1 ili 4 film tablete, ili dva blistera sa 1 ili 4 film tablete od 50 mg i Uputstvo za lek.

*Ernafil, 100 mg, film tablete*

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC//Aluminijumski blister koji sadrži 1 ili 4 film tablete.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi; jedan blister sa 1 ili 4 film tablete, ili dva blistera sa 1 ili 4 film tablete od 100 mg i Uputstvo za lek.

Broj rešenja: 515-01-00526-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00533-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 2 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00534-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 4 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00535-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 8 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00536-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00537-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00538-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00539-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)

## 6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

## 7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD  
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

## 8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Ernafil®, film tableta, 1 x 50mg: 515-01-3119-10-001 od 13.05.2011	515-01-00526-16-001
Ernafil®, film tableta, 2 x 50mg: 515-01-6487-11-001 od 15.01.2014	515-01-00533-16-001
Ernafil®, film tableta, 4 x 50mg: 515-01-6488-11-001 od 15.01.2014	515-01-00534-16-001
Ernafil®, film tableta, 8 x 50mg: 515-01-6489-11-001 od 15.01.2014	515-01-00535-16-001

Ernafil®, film tableta, 1x 100mg: 515-01-3120-10-001 od 13.05.2011	515-01-00536-16-001
Ernafil®, film tableta, 2x 100mg: 515-01-6491-11-001 od 15.01.2014	515-01-00537-16-001
Ernafil®, film tableta, 4x 100mg: 515-01-6492-11-001 od 15.01.2014	515-01-00538-16-001
Ernafil®, film tableta, 8x 100mg: 515-01-6493-11-001 od 15.01.2014	515-01-00539-16-001

## 9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Ernafil®, film tableta 50mg, 100mg

*Pakovanje: 1 film tableta*

13.05.2011

26.09.2016.god.

Ernafil®, film tableta 50mg, 100mg

*Pakovanje: 2,4,8 film tableta*

15.01.2014

26.09.2016.god.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2016.god

Broj rešenja: 515-01-00526-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®, film tableta, 1 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00533-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®, film tableta, 2 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00534-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®, film tableta, 4 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00535-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®, film tableta, 8 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00536-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00537-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00538-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-00539-16-001 od 26.09.2016. za lek Ernafil®, film tableta, 1 x (100 mg)