

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Sildenafil Aristo Pharma, 50 mg, film tablete
Sildenafil Aristo Pharma, 100 mg, film tablete

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).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Sildenafil Aristo Pharma 50 mg, film tablete:

Film tablete plave boje, kvadratnog oblika, zaobljenih ivica, dimenzija približno 9,2 mm (širina i dužina) sa podeonom linijom sa obe strane film tablete.

Tableta se može podeliti na dve jednake doze.

Sildenafil Aristo Pharma 100 mg, film tablete:

Film tablete plave boje, kvadratnog oblika, zaobljenih ivica, dimenzija približno 11,1 mm (širina i dužina) sa dve podeone linije sa jedne strane film tablete.

Tableta se može podeliti na četiri jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Sildenafil Aristo Pharma je indikovano za upotrebu kod odraslih muškaraca sa erektilnom disfunkcijom, što predstavlja nemogućnost postizanja i održavanja erekcije penisa koja je dovoljna za zadovoljavajuću seksualnu aktivnost.

Da bi lek Sildenafil Aristo Pharma bio efikasan, neophodna je seksualna stimulacija.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Primena kod odraslih

Preporučena doza je 50 mg i uzima se po potrebi oko sat vremena pre seksualne aktivnosti. U zavisnosti od efikasnosti i podnošljivosti, doza se može povećati na 100 mg ili smanjiti na 25 mg. Maksimalna preporučena doza je 100 mg. Maksimalna preporučena učestalost doziranja je jednom dnevno. Ako se lek Sildenafil Aristo Pharma uzima sa hranom, početak dejstva može biti odložen u odnosu na uzimanje leka na prazan stomak (videti odeljak 5.2).

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (≥ 65 godina starosti).

Primena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega

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

S obzirom na to da je klirens sildenafilila smanjen kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min), treba razmotriti primenu doze od 25 mg. Na osnovu individualne efikasnosti i podnošljivosti, doza se po potrebi može postepeno povećati na 50 mg, pa sve do 100 mg.

Primena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre

S obzirom na to da je klirens sildenafilila smanjen kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (npr. ciroza), treba razmotriti primenu doze od 25 mg. Na osnovu individualne efikasnosti i podnošljivosti, doza se po potrebi može postepeno povećati na 50 mg pa sve do 100 mg.

Primena kod pedijatrijske populacije

Lek Sildenafil Aristo Pharma nije indikovano za primenu kod osoba mlađih od 18 godina.

Primena kod pacijenata koji uzimaju druge lekove

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

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

Način primene

Za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

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

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

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

Lekove za erektilnu disfunkciju, uključujući i sildenafil, ne treba primenjivati kod muškaraca kojima se ne savetuje seksualna aktivnost (npr. pacijenti sa teškim kardiovaskularnim poremećajima, kao što je nestabilna angina pectoris ili teška srčana insuficijencija).

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

Bezbednost primene sildenafilila nije ispitivana u sledećim podgrupama pacijenata i stoga je njegova primena

kontraindikovana kod tih pacijenata: teška insuficijencija jetre, hipotenzija (arterijski krvni pritisak <90/50 mmHg), nedavni moždani udar ili infarkt miokarda i dokazani nasledni degenerativni poremećaji retine kao što je *retinitis pigmentosa* (manji broj ovih pacijenata ima genetski poremećaj retinalne fosfodiesteraze).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pre razmatranja farmakološke terapije, mora se uzeti anamneza i uraditi sistematski pregled pacijenta radi postavljanja dijagnoze erektilne disfunkcije i utvrđivanja potencijalnih uzroka.

Kardiovaskularni faktori rizika

Pre započinjanja bilo koje terapije erektilne disfunkcije, lekari treba da razmotre kardiovaskularni status pacijenta, pošto postoji izvestan stepen kardiovaskularnog rizika koji je povezan sa seksualnom aktivnošću. Sildenafil ima vazodilatatorna svojstva, pa dovodi do blagog i prolaznog sniženja krvnog pritiska (videti odeljak 5.1). Pre propisivanja sildenafilu, lekari treba pažljivo da razmotre da li na pacijentovo postojeće stanje mogu negativno uticati takvi vazodilatatorni efekti, naročito u kombinaciji sa seksualnom aktivnošću. Pacijenti sa pojačanom osetljivošću na vazodilatatore obuhvataju one sa opstrukcijom protoka krvi iz leve komore (npr. stenoza aorte, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija) ili one koji imaju redak sindrom multiple sistemske atrofije koja se ispoljava kao teško oštećenje autonomne kontrole krvnog pritiska.

Lek Sildenafil Aristo Pharma pojačava hipotenzivne efekte nitrata (videti odeljak 4.3).

U postmarketinškoj fazi primene leka prijavljeni su teški kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, nestabilnu anginu, iznenadnu srčanu smrt, ventrikularne aritmije, cerebrovaskularno krvarenje, prolazni ishemijski napad, hipertenziju i hipotenziju, koji su bili vremenski povezani sa upotrebom leka Sildenafil Aristo Pharma. Kod većine ovih pacijenata, mada ne kod svih, bili su prisutni kardiovaskularni faktori rizika. Prijavljeno je da su se mnogi opisani događaji odigrali tokom ili neposredno posle seksualnog odnosa, a za nekoliko njih prijavljeno je da su se odigrali neposredno posle uzimanja leka Sildenafil Aristo Pharma i bez seksualne aktivnosti. Nije moguće utvrditi da li su ti događaji direktno povezani sa tim ili nekim drugim faktorima.

Prijapizam

Lekove za lečenje erektilne disfunkcije, uključujući i lek Sildenafil Aristo Pharma, treba oprezno koristiti kod pacijenata sa anatomskim deformacijama penisa (kao što je angulacija, kavernoza fibroza ili Pejronijeva bolest), ili kod pacijenata koji imaju stanja koja predisponiraju priapizam (kao što je anemija srpastih ćelija, multipli mijelom ili leukemija).

Tokom postmarketinške primene sildenafilu prijavljena je pojava produžene erekcije i priapizam. U slučaju 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 potencije.

Istovremena upotreba sa drugim inhibitorima PDE5 ili drugim oblicima terapije erektilne disfunkcije
Bezbednost i efikasnost kombinacija sildenafilu sa drugim inhibitorima PDE5, sa drugim terapijama za lečenje plućne arterijske hipertenzije (PAH) koje sadrže sildenafil (Revatio) ili sa drugim oblicima lečenja erektilne disfunkcije nisu ispitivane. Stoga se primena takvih kombinacija ne preporučuje.

Uticao na vid

Prijavljeni su spontani slučajevi poremećaja vida prilikom primene sildenafilu i drugih inhibitora PDE5 (videti odeljak 4.8). Slučajevi nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije, retkog stanja, prijavljeni su spontano, kao i tokom opservacione studije, u vezi sa primenom sildenafilu i drugih inhibitora PDE5 (videti odeljak 4.8). Pacijente treba savetovati da u slučaju pojave iznenadnog poremećaja vida odmah prekinu sa uzimanjem leka Sildenafil Aristo Pharma i da odmah obaveste svog lekara (videti odeljak 4.3).

Istovremena upotreba sa ritonavinom

Ne savetuje se istovremena primena sildenafilu i ritonavira (videti odeljak 4.5).

Istovremena upotreba sa alfa-blokatorima

Savetuje se oprez kada se sildenafilu primenjuje kod pacijenata koji se leče alfa-blokatorima, pošto njihova

istovremena primena može izazvati simptomatsku hipotenziju kod malog broja osetljivih osoba (videti odeljak 4.5). To se može najverovatnije desiti u toku prva 4 sata nakon uzimanja doze sildenafilila. Da bi se mogućnost pojave posturalne hipotenzije svela na minimum, pacijenti na terapiji alfa-blokatorom moraju biti hemodinamski stabilni pre početka terapije sildenafilom. Treba razmotriti primenu početne doze sildenafilila od 25 mg (videti odeljak 4.2). Pored toga, lekari treba da savetuju pacijente kako da postupe u slučaju nastanka simptoma posturalne hipotenzije.

Uticaj na krvarenje

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

Osobe ženskog pola

Lek Sildenafilil Aristo Pharma nije indikovano za upotrebu kod žena.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj drugih lekova na sildenafilil

Studije in vitro

Metabolizam sildenafilila se primarno odvija putem citohroma P450 (CYP), i to izoforma 3A4 (glavni put) i 2C9 (sporedni put). Stoga, inhibitori ovih izoenzima mogu smanjiti klirens sildenafilila a induktori tih izoenzima mogu povećati klirens sildenafilila.

Studije in vivo

Analiza podataka populacione farmakokinetike dobijenih iz kliničkih studija ukazuje na smanjenje klirensa sildenafilila kada se lek primenjuje istovremeno sa inhibitorima CYP3A4 (kao što su ketokonazol, eritromicin, cimetidin).

Iako nije zapaženo povećanje učestalosti pojavljivanja neželjenih događaja kod tih pacijenata, u slučaju istovremene upotrebe sa inhibitorima CYP3A4 treba razmotriti primenu početne doze sildenafilila od 25 mg.

Istovremena primena inhibitora HIV proteaze ritonavira, veoma snažnog inhibitora P450, u stanju ravnoteže (500 mg, dva puta dnevno) sa sildenafilom (jedna doza od 100 mg) dovela je do povećanja maksimalne koncentracije sildenafilila (C_{max}) za 300% (4 puta), dok je za 1000% (11 puta) povećana vrednost površine ispod krive (PIK) sildenafilila u plazmi. Posle 24 sata, vrednosti koncentracije sildenafilila u plazmi još uvek su bile oko 200 ng/mL, u poređenju sa vrednostima od oko 5 ng/mL kada je primenjivan samo sildenafilil. To je u skladu sa izraženim uticajem ritonavira na veliki broj supstrata za P450. Sildenafilil nije imao uticaj na farmakokinetiku ritonavira. Na osnovu ovih farmakokinetičkih rezultata, istovremena primena sildenafilila i ritonavira se ne preporučuje (videti odeljak 4.4), i ni u kom slučaju maksimalna doza sildenafilila ne sme biti veća od 25 mg u roku od 48 sati.

Istovremena primena inhibitora HIV proteaze sakvinavira, inhibitora CYP3A4, u stanju ravnoteže (1200 mg, tri puta dnevno) i sildenafilila (jedna doza od 100 mg) dovela je do povećanja maksimalne koncentracije sildenafilila (C_{max}) za 140%, a vrednost PIK sildenafilila povećala se za 210%. Sildenafilil nije imao uticaja na farmakokinetiku sakvinavira (videti odeljak 4.2). Može se očekivati da snažniji inhibitori CYP3A4, kao što su ketokonazol i itraconazol, imaju jača dejstva.

Kada je pojedinačna doza sildenafilila od 100 mg primenjena sa eritromicinom, umerenim inhibitorom CYP3A4, u stanju ravnoteže (500 mg, dva puta dnevno, tokom 5 dana), sistemska izloženost sildenafililu (PIK) povećana je za 182%. Kod normalnih zdravih dobrovoljaca muškog pola nije bilo dokaza o delovanju azitromicina (500 mg na dan, tokom 3 dana) na PIK, C_{max} i t_{max} , konstante brzine eliminacije ili kasnije poluvreme eliminacije sildenafilila ili njegovog glavnog cirkulišućeg metabolita. Cimetidin (800 mg), inhibitor citohroma P450 i nespecifični inhibitor CYP3A4, doveo je kod zdravih ispitanika do povećanja koncentracija sildenafilila u plazmi od 56% kada je primenjen istovremeno sa sildenafilom (50 mg).

Sok od grejpfruta je slabi inhibitor CYP3A4 posredovanog metabolizma u zidu creva i može izazvati blago

do umereno povećanje koncentracije sildenafilu u plazmi.

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

Iako specifične studije interakcija nisu sprovedene za sve lekove, analiza podataka populacione farmakokinetike nije pokazala uticaj sledećih istovremeno primenjenih lekova na farmakokinetiku sildenafilu: lekova iz grupe inhibitora CYP2C9 (kao što su tolbutamid, varfarin, fenitoin), lekova iz grupe inhibitora CYP2D6 (npr. selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina, triciklični antidepressivi), tiazida i srodnih diuretika, diuretika Henleove petlje i diuretika koji štede kalijum, ACE inhibitora, blokatora kalcijumovih kanala, beta blokatora ili induktora CYP450 (kao što su rifampicin, barbiturati).

U studiji na zdravim ispitanicima muškog pola, istovremena primena bosentana, antagoniste endotelina, (induktor CYP3A4 [umereni], CYP2C9 i verovatno CYP2C19) u stanju ravnoteže (125 mg dva puta dnevno) sa sildenafilom u stanju ravnoteže (80 mg tri puta dnevno), dovela je do 62,6% smanjenja PIK, odnosno 55,4% smanjenja C_{max} sildenafilu. Iz tog razloga se očekuje da istovremena primena jakih induktora CYP3A4, kao što je rifampin, dovodi do još većih smanjenja koncentracija sildenafilu u plazmi.

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

Uticaj sildenafilu na druge lekove

Studije in vitro

Sildenafil je slab inhibitor izoformi citohroma P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 ($IC_{50} > 150$ mikrometar). S obzirom na maksimalne koncentracije sildenafilu u plazmi od oko 1 mikrometar posle primene preporučenih doza, nije verovatno da će lek Sildenafil Aristo Pharma imati uticaja na klirens supstrata ovih izoenzima.

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

Studije in vivo

U skladu sa njegovim poznatim efektima na proces azot oksid/cGMP (videti odeljak 5.1), pokazalo se da sildenafil pojačava hipotenzivna dejstva nitrata, pa je stoga njegova istovremena primena sa donorima azot oksida ili nitratima u bilo kom obliku kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

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

Istovremena primena sildenafilu kod pacijenata koji su na terapiji alfa-blokatorima kod neznatnog broja osetljivih pacijenata može dovesti do simptomatske hipotenzije. Ovo se najverovatnije može dogoditi tokom prva 4 sata nakon uzimanja doze sildenafilu (videti odeljke 4.2 i 4.4). U tri studije specifičnih lek-lek interakcija, alfa-blokator doksazosin (4 mg i 8 mg) i sildenafil (25 mg, 50 mg i 100 mg) primenjeni su istovremeno kod pacijenata sa benignom hiperplazijom prostate (BHP), koji su bili stabilni na terapiji doksazosinom. U ovim populacijama pacijenata zapaženo je dodatno srednje smanjenje pritiska u ležećem položaju od 7/7 mmHg, 9/5 mmHg i 8/4 mmHg, kao i dodatno srednje smanjenje pritiska u uspravnom položaju od 6/6 mmHg, 11/4 mmHg i 4/5 mmHg. Kada su doksazosin i sildenafil primenjivani istovremeno kod pacijenata na stabilnoj terapiji doksazosinom, bilo je retkih prijava slučajeva simptomatske posturalne hipotenzije. Ove prijave su uključivale vrtoglavicu i nesvesticu, ali ne i sinkopu.

Nije bilo značajnih interakcija posle istovremene primene sildenafilu (50 mg) sa tolbutamidom (250 mg) ili varfarinom (40 mg), koji se metabolišu pomoću CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) nije doveo do produženja vremena krvarenja izazvanog acetilsalicilnom kiselinom (150 mg).

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

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

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

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Lek Sildenafil nije indikovano za upotrebu kod žena.

Nema adekvatnih i dobro kontrolisanih studija kod trudnica ili dojilja.

Nisu zabeležena značajna neželjena dejstva u reproduktivnim studijama kod pacova i kunića nakon oralne primene sildenafilila.

Kod zdravih ispitanika oralna primena sildenafilila u pojedinačnoj dozi od 100 mg nije imala uticaja na pokretljivost ili morfologiju spermatozoida (videti odeljak 5.1).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Sildenafil Aristo Pharma može imati neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Pošto su vrtoglavica i poremećaji vida prijavljeni u kliničkim studijama sa sildenafilom, pacijenti moraju biti svesni kako reaguju na lek pre upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil leka Sildenafil Aristo Pharma zasnovan je na podacima iz 74 dvostruko slepe, placebo kontrolisane kliničke studije sprovedene kod 9570 pacijenata. Najčešće prijavljene neželjene reakcije u kliničkim studijama kod pacijenata koji su primali sildenafil bile su glavobolja, crvenilo, dispepsija, zamušen nos, vrtoglavica, mučnina, naleti vrućine, poremećaj vida, cijanopsija i zamućen vid.

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

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

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

($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

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

Klasifikacija sistema organa	Veoma česte ($\geq 1/10$)	Česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Povremene ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Retke ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)
<i>Infekcije i infestacije</i>			rinitis	
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			preosetljivost	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	glavobolja	vrtoglavica	somnolencija, hipoestezija	cerebrovaskularni događaj, prolazni ishemijski napad, konvulzije*, ponovni napadi*, sinkopa
<i>Poremećaji oka</i>		poremećaj percepcije boja**, poremećaj vida, zamućen vid	poremećaj lakrimacije***, bol u oku, fotofobija, fotopsija, okularna hiperemija, osećaj pojačanog svetla pri gledanju, konjunktivitis	nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija (NAION)*, okluzija krvnih sudova mrežnjače*, krvarenje iz mrežnjače, arteriosklerotska retinopatija, poremećaj mrežnjače, glaukom, poremećaj vidnog polja, diplopija, smanjena jasnoća vida, miopija, astenopija, pojava plutajućih telašaca u staklastom telu, poremećaj irisa, midrijaza, svetlosne aureole, edem oka, oticanje oka, poremećaj oka, konjunktivalna hiperemija, iritacija oka, neuobičajen osećaj u oku, edem kapka, diskoloracija sklere
<i>Poremećaj uha i labirinta</i>			vrtoglavica , tinitus	gubitak sluha
<i>Kardiološki poremećaji</i>			tahikardija, palpitacije	iznenadna srčana smrt*, infarkt miokarda, ventrikularna aritmija*, atrijalna fibrilacija, nestabilna angina
<i>Vaskularni poremećaji</i>		crvenilo, naleti vrućine	hipertenzija, hipotenzija	
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>		zapušen nos	epistaksa, kongestija sinusa	Stezanje u grlu, nazalni edem, suvoća nosa
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>		mučnina, dispepsija	gastroezofagealna refluksna bolest,	Oralna hipoestezija

			povraćanje, bol u gornjem delu stomaka, suva usta	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			osip	<i>Stevens- Johnson-ov sindrom (SJS)*, toksična epidermalna nekroliza (TEN)*</i>
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>			mijalgija, bol u ekstremitetima	
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>			hematurija	
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>				krvarenje iz penisa, prijavizam*, krv u ejakulatu, produžena erekcija
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>			bol u grudima, zamor, osećaj vrućine	razdražljivost
<i>Ispitivanja</i>			ubrzan rad srca	

* Prijavljena isključivo tokom postmarketinškog praćenja

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

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Preoziranje

U studiji na dobrovoljcima prilikom primene pojedinačne doze do 800 mg, neželjena dejstva bila su slična onima koja su opisana posle primene manjih doza, ali su njihova učestalost i težina bile pojačane. Doza od 200 mg nije bila efikasnija, ali je učestalost pojavljivanja neželjenih dejstava bila pojačana (glavobolja, naleti vrućine, vrtoglavica, dispepsija, zapušten nos, poremećaj vida).

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: urološki lekovi; lekovi koji se koriste kod erektilne disfunkcije

ATC šifra: G04BE03

Mehanizam dejstva

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

Fiziološki mehanizam odgovoran za erekciju penisa obuhvata oslobađanje azot oksida (NO) u kavernožnom telu tokom seksualne stimulacije. Azot oksid tada aktivira enzim guanilat ciklazu, zbog čega dolazi do povećanja vrednosti cikličnog guanozin-monofosfata (cGMP), koji dovodi do relaksacije glatkih mišića u kavernožnom telu i omogućava dotok krvi.

Sildenafil je snažan i selektivan inhibitor cGMP specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) u kavernožnom telu, gde je PDE5 odgovorna za razgradnju cGMP. Sildenafil ima posredno dejstvo na erekciju. Lek nema direktno relaksirajuće dejstvo na izolovano humano kavernožno telo, ali snažno pojačava relaksantno dejstvo NO na tom tkivu. Kada je proces NO/cGMP aktiviran, kao što se dešava tokom seksualne stimulacije, sildenafil inhibira PDE5, što dovodi do povećanja vrednosti cGMP u kavernožnom telu. Prema tome, neophodna je seksualna stimulacija da bi sildenafil imao svoja predviđena, povoljna farmakološka dejstva.

Farmakodinamski efekti

Ispitivanja izvedena u uslovima *in vitro* pokazala su da je sildenafil selektivan za enzim PDE5, koji učestvuje u procesu erekcije. Njegovo dejstvo je jače na PDE5 nego na druge poznate fosfodiesteraze. Posедуje 10 puta veću selektivnost nego za PDE6, koja učestvuje u procesu fototransdukcije u mrežnjači. Pri maksimalnim preporučenim dozama, selektivnost je 80 puta veća u odnosu na PDE1, a više od 700 puta veća u odnosu na PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. Posebno treba naglasiti da sildenafil ima 4000 puta veću selektivnost za PDE5 nego za PDE3, izofornu fosfodiesteraze specifičnu za cAMP koja učestvuje u kontroli kontraktilnosti srca.

Klinička efikasnost i bezbednost

Dve kliničke studije su bile posebno dizajnirane za procenu vremenskog intervala za postizanje erekcije nakon uzimanja leka sildenafil, kao odgovor na seksualnu stimulaciju. U ispitivanju pomoću pletizmografije penisa (RigiScan) kod pacijenata u stanju gladovanja, prosečno vreme za postizanje erekcije od 60% rigidnosti (dovoljne za seksualni odnos) posle uzimanja sildenafilu bilo je 25 minuta (opseg 12-37 minuta). U odvojenoj RigiScan studiji, sildenafil je i dalje mogao da izazove erekciju kao odgovor na seksualnu stimulaciju 4-5 sati nakon uzimanja doze leka.

Sildenafil izaziva blago i prolazno smanjenje krvnog pritiska, koje u većini slučajeva ne izaziva kliničke efekte. Srednje maksimalno smanjenje sistolnog krvnog pritiska u ležećem položaju posle oralne doze sildenafilu od 100 mg bilo 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 efektima sildenafilu, verovatno usled povećanja vrednosti cGMP u vaskularnom glatkom mišiću. Pojedinačne oralne doze sildenafilu do 100 mg kod zdravih ispitanika nisu izazvale klinički relevantna dejstva na EKG.

U studiji hemodinamskih efekata pojedinačne oralne doze sildenafilu od 100 mg kod 14 pacijenata sa teškom koronarnom bolešću srca (CAD) (>70% stenoze bar jedne koronarne arterije), srednja vrednost sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u stanju mirovanja smanjila se za 7%, odnosno 6% u odnosu na početne vrednosti. Srednji sistolni krvni pritisak u plućnoj arteriji smanjio se za 9%. Pokazalo se da

sildenafil nije imao uticaja na minutni volumen srca niti je smanjivao protok krvi kroz sužene koronarne arterije.

U dvostruko slepom, placebo-kontrolisanom kliničkom ispitivanju stresa izazvanog fizičkom aktivnošću, procenjivana su 144 pacijenta sa erektilnom disfunkcijom i hroničnom stabilnom anginom koji su redovno uzimali lekove za terapiju angine (izuzev nitrata). Na osnovu dobijenih rezultata nije bilo klinički značajnih razlika u vremenu trajanja napada angine između sildenafilila i placeba.

Blage i prolazne razlike u raspoznavanju boja (plava/zelena) otkrivene su kod nekih ispitanika primenom Farnsvort-Manselovog testa boja sat vremena nakon uzimanja doze od 100 mg, dok 2 sata posle uzimanja doze nije bilo primetnog efekta. Pretpostavlja se da je mehanizam promene u razlikovanju boja povezan sa inhibicijom PDE6, koja učestvuje u kaskadi fototransdukcije u mrežnjači. Sildenafil nema uticaja na oštrinu vida ili osetljivost kontrasta. U maloj, placebo-kontrolisanoj kliničkoj studiji kod pacijenata sa dokazanom ranom staračkom degeneracijom makule (n=9), sildenafil (u jednoj dozi od 100 mg) nije izazvao značajne promene u sprovedenim testovima provere vida (oštrina vida, Amslerov test, razlikovanje boja u simulaciji semafora, Hamfrijev perimetar i fotostres).

Kod zdravih dobrovoljaca oralna primena sildenafilila u pojedinačnoj dozi od 100 mg nije imala uticaja na pokretljivost ili morfologiju spermatozoida (videti odeljak 4.6).

Dodatne informacije iz kliničkih studija

U kliničkim studijama sildenafil je primenjen kod više od 8000 pacijenata starosti od 19 do 87 godina. Bile su zastupljene sledeće grupe pacijenata: starije osobe (19,9%), pacijenti sa hipertenzijom (30,9%), dijabetes melitusom (20,3%), ishemijskom bolešću srca (5,8%), hiperlipidemijom (19,8%), povredom kičmene moždine (0,6%), depresijom (5,2%), transuretralnom resekcijom prostate-TURP (3,7%), radikalnom prostatektomijom (3,3%). Sledeće grupe nisu bile dovoljno zastupljene ili su bile isključene iz kliničkih studija: pacijenti sa operacijom karlice, pacijenti koji su prethodno bili na radioterapiji, pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre i pacijenti sa određenim kardiovaskularnim stanjima (videti odeljak 4.3).

U kliničkim studijama sa fiksnim dozama leka, procenat pacijenata kod kojih je primena sildenafilila poboljšala erekciju bio je 62% (25 mg), 74% (50 mg) i 82% (100 mg), prema 25% onih koji su uzimali placebo. U kontrolisanim kliničkim studijama, procenat odustajanja od primene sildenafilila bio je mali i sličan onom u placebo grupi.

Uzimajući u obzir sve studije, procenat pacijenata kod kojih je primena sildenafilila izazvala poboljšanje bio je sledeći: psihogena erektilna disfunkcija (84%), mešovita erektilna disfunkcija (77%), organska erektilna disfunkcija (68%), starije osobe (67%), dijabetes melitus (59%), ishemijska bolest srca (69%), hipertenzija (68%), TURP (61%), radikalna prostatektomija (43%), povreda kičmene moždine (83%), depresija (75%). Bezbednost i efikasnost primene sildenafilila održavala se u dugotrajnim kliničkim studijama.

Pedijatrijska populacija

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Sildenafil se brzo resorbuje. Maksimalne zabeležene koncentracije u plazmi se postižu u roku od 30 do 120 minuta (prosečno 60 min) nakon oralne primene leka na prazan stomak. Srednja vrednost apsolutne bioraspoloživosti nakon oralne primene je 41% (raspon 25-63%). Nakon oralne primene sildenafilila, vrednosti PIK i C_{max} rastu proporcionalno primenjenoj dozi u preporučenom rasponu doza (25-100 mg).

Kada se sildenafil uzima sa hranom, brzina resorpcije je smanjena uz prosečno odlaganje t_{max} od 60 min a srednje smanjenje C_{max} za 29%.

Distribucija

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

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

Ukupni klirens sildenafilu iz organizma je 41 l/sat sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 3-5 sati. Nakon oralne ili intravenske primene, sildenafil se izlučuje pretežno u obliku metabolita u fecesu (oko 80% primenjene oralne doze), a u manjem obimu u urinu (oko 13% primenjene oralne doze).

Farmakokinetika u posebnim grupama pacijenata

Stariji pacijenti

Zdravi stariji dobrovoljci (65 godina ili stariji) imali su smanjen klirens sildenafilu, što je dovelo do povećanja koncentracije sildenafilu i aktivnog N-demetil metabolita za oko 90% u poređenju sa zdravim mladim dobrovoljcima (18-45 godina). Usled razlike u vezivanju za proteine plazme u zavisnosti od godina starosti, odgovarajuće povećanje koncentracije slobodnog sildenafilu u plazmi je bilo oko 40%.

Insuficijencija bubrega

Kod dobrovoljaca sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina=30-80 mL/min), farmakokinetika sildenafilu bila je nepromenjena posle primene jedne oralne doze od 50 mg. Srednje vrednosti PIK i C_{max} za N-demetil metabolit povećale su se za 126%, odnosno do 73% u poređenju sa vrednostima istih parametara kod dobrovoljaca iz iste starosne grupe ali bez bubrežne insuficijencije. Međutim, usled velikih varijacija među pojedinačnim dobrovoljcima, ove razlike nisu bile statistički značajne. Kod dobrovoljaca sa teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min), klirens sildenafilu je bio smanjen, što je dovelo do srednjeg povećanja vrednosti PIK i C_{max} od 100%, odnosno 88% u poređenju sa vrednostima istih parametara kod dobrovoljaca iz iste starosne grupe ali bez oštećenja funkcije bubrega. Pored toga, vrednosti za PIK i C_{max} N-demetil metabolita su bile značajno povećane za 200%, odnosno 79%.

Insuficijencija jetre

Kod pacijenata sa blagom i umerenom cirozom jetre (*Child-Pugh A i B*) klirens sildenafilu je bio smanjen, što je dovelo do povećanja vrednosti PIK (84%) i C_{max} (47%) u poređenju sa dobrovoljcima iz iste starosne grupe ali bez oštećenja funkcije jetre. Farmakokinetika sildenafilu kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre nije proučavana.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezero tablete

Kalcijum-hidrogenfosfat
Celuloza, mikrokristalna
Kroskarmeloza-natrijum
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat

Obloga (film) tablete

Talk
Titan-dioksid (E171)
Makrogol 3350
Polivinil alkohol
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)
FD & C Blue #2 Aluminium Lake

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere i upozorenja pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Sildenafil Aristo Pharma, 50 mg; 4 film tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC-Alu blister u kome se nalazi 4 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 4 film tablete jačine 50 mg i Uputstvo za lek.

Sildenafil Aristo Pharma, 50 mg; 8 film tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC-Alu blister u kome se nalazi 8 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa 4 film tablete jačine 50 mg i Uputstvo za lek.

Sildenafil Aristo Pharma, 100 mg; 2 film tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC-Alu blister u kome se nalazi 2 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 2 film tablete jačine 100 mg i Uputstvo za lek.

Sildenafil Aristo Pharma, 100 mg; 4 film tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC-Alu blister u kome se nalazi 4 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 4 film tablete jačine 100 mg i Uputstvo za lek.

Sildenafil Aristo Pharma, 100 mg; 8 film tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC-Alu blister u kome se nalazi 8 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa 4 film tablete jačine 100 mg i Uputstvo za lek.

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ARISTO PHARMA GMBH NIŠ-MEDIJANA,
Dimitrija Dragovića 47, Niš - Medijana

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

Sildenafil Aristo Pharma, 50 mg; 4 film tablete: 000461218 2023

Sildenafil Aristo Pharma, 50 mg; 8 film tablete: 000461164 2023

Sildenafil Aristo Pharma, 100 mg; 2 film tablete: 000461216 2023

Sildenafil Aristo Pharma, 100 mg; 4 film tablete: 000461165 2023

Sildenafil Aristo Pharma, 100 mg; 8 film tablete: 000461166 2023

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

19.09.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2024.