



Agencija za lekove i  
medicinska sredstva Srbije

---

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **Vizarsin<sup>®</sup>, film tableta, 25 mg**

*Pakovanje: blister, 1 x 1 film tableta*

*Pakovanje: perforirani blister deljiv na pojedinačne doze, 4 x 1 film tableta*

### **Vizarsin<sup>®</sup>, film tableta, 50 mg**

*Pakovanje: blister, 1 x 1 film tableta*

### **Vizarsin<sup>®</sup>, film tableta, 100 mg**

*Pakovanje: blister, 1 x 1 film tableta*

#### **1. KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D.D.**

Proizvođač: **2. TAD PHARMA GMBH**

**1. Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Slovenija**

Adresa: **2. Heinz-Lohmann-Straße 5, Cuxhaven, Nemačka**

Podnosilac zahteva: **KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD**

Adresa: **Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd**

Broj rešenja: 515-01-02710-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin<sup>®</sup>,film tableta, 1 x (25 mg)  
Broj rešenja: 515-01-02711-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin<sup>®</sup>,film tableta, 1 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-02712-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin<sup>®</sup>,film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-02511-15-001 od 12.07.2016 za lek Vizarsin<sup>®</sup>,film tableta, 4 x (25 mg)



Agencija za lekove i  
medicinska sredstva Srbije

## 1. IME LEKA

Vizarsin<sup>®</sup> 25 mg, film tableta  
Vizarsin<sup>®</sup> 50 mg, film tableta  
Vizarsin<sup>®</sup> 100 mg, film tableta

INN: sildenafil

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 25 mg sildenafil (u obliku sildenafil-citrata).  
Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:  
Jedna Vizarsin 25 mg film tableta sadrži 2 mg laktoze monohidrat.

Jedna film tableta sadrži 50 mg sildenafil (u obliku sildenafil-citrata).  
Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:  
Jedna Vizarsin 50 mg film tableta sadrži 4 mg laktoze monohidrat.

Jedna film tableta sadrži 100 mg sildenafil (u obliku sildenafil-citrata).  
Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:  
Jedna Vizarsin 100 mg film tableta sadrži 8 mg laktoze monohidrat.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Vizarsin, 25 mg, film tablete su ovalne, bikonveksne film tablete, bele do skoro bele boje, sa oznakom „25“ na jednoj strani.

Vizarsin, 50 mg, film tablete su ovalne, bikonveksne film tablete, bele do skoro bele boje, sa oznakom „50“ na jednoj strani.

Vizarsin, 100 mg, film tablete su ovalne, bikonveksne film tablete, bele do skoro bele boje, sa oznakom „100“ na jednoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Vizarsin je indikovano kod odraslih muškaraca sa erektilnom disfunkcijom, odnosno nemogućnošću postizanja i održavanja erekcije penisa, dovoljne za zadovoljavajuću seksualnu aktivnost.

Da bi lek Vizarsin bio efikasan, neophodna je seksualna stimulacija.

Broj rešenja: 515-01-02710-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (25 mg)

Broj rešenja: 515-01-02711-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (50 mg)

Broj rešenja: 515-01-02712-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin<sup>®</sup>, film tableta, 1 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-02511-15-001 od 12.07.2016 za lek Vizarsin<sup>®</sup>, film tableta, 4 x (25 mg)

## 4.2. Doziranje i način primene

### Doziranje

#### *Primena kod odraslih:*

Preporučena doza je 50 mg i uzima se po potrebi, približno sat vremena pre seksualne aktivnosti. Na osnovu individualne efikasnosti i podnošljivosti, doza se može povećati do 100 mg ili smanjiti na 25 mg. Maksimalna preporučena doza je 100 mg. Maksimalna preporučena učestalost primene je jednom dnevno. Ako se lek Vizarsin uzima sa hranom, početak dejstva može biti odložen u poređenju sa uzimanjem leka na prazan želudac (videti odeljak 5.2).

### Posebne populacije

#### *Primena kod starijih osoba:*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata ( $\geq 65$  godina).

#### *Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega:*

Preporuke za doziranje opisane u odeljku *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 se klirens sildenafilu smanjuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $< 30$  mL/min), treba razmotriti primenu leka u dozi od 25 mg. Na osnovu individualne efikasnosti i podnošljivosti, doza se može postepeno povećati sa 50 mg na 100 mg, ukoliko je neophodno.

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

S obzirom na to da se klirens sildenafilu smanjuje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (npr. ciroza), treba razmotriti primenu leka u dozi od 25 mg. Na osnovu individualne efikasnosti i podnošljivosti, doza se može postepeno povećati na 50 mg odnosno 100 mg, ukoliko je neophodno.

#### *Pedijatrijska populacija:*

Lek Vizarsin nije indikovano kod osoba mlađih od 18 godina.

#### *Primena kod pacijenta koji uzimaju druge lekove:*

Sa izuzetkom ritonavira, čija se istovremena primena sa sildenafilom ne preporučuje (videti odeljak 4.4), treba razmotriti početnu dozu od 25 mg kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji CYP3A4 inhibitorima (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 primene sildenafilu. Pri tome, treba razmotriti započinjanje

Broj rešenja: 515-01-02710-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (25 mg)

Broj rešenja: 515-01-02711-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (50 mg)

Broj rešenja: 515-01-02712-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-02511-15-001 od 12.07.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 4 x (25 mg)

---

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 pomoćnu supstancu, koja ulazi u sastav leka.

U skladu sa poznatim dejstvom na sistem azotni oksid/ciklički guanozin monofosfat (cGMP) (videti odeljak 5.1), pokazano je da sildenafilil potencira hipotenzivna dejstva nitrata, i zbog toga je istovremena primena donora azotnog oksida (kao što je amil-nitrit) ili nitrata u bilo kom obliku kontraindikovana.

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

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

Lek Vizarsin je kontraindikovan kod pacijenta kod kojih se javio gubitak vida na jednom oku kao posledica nearerijske anteriorne ishemijske optičke neuropatije (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy-NAION*), bez obzira da li je taj događaj povezan sa prethodnom primenom inhibitora fosfodiesteraze 5 (PDE5) ili ne (videti odeljak 4.4).

Bezbednost primene sildenafilila nije ispitivana u sledećim podgrupama pacijenata i zbog toga je njegova primena kontraindikovana kod tih pacijenata: teško oštećenje jetre, hipotenzija (arterijski krvni pritisak <90/50 mmHg), pacijenti koji su nedavno imali i moždani udar ili infarkt miokarda, kao i oni sa naslednim poremećajem degeneracije retine kao što je *retinitis pigmentosa* (mali broj ovih pacijenata ima genetski poremećaj retinalne fosfodiesteraze).

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

Pre nego što se uzme u obzir farmakološka terapija, treba uzeti anamnezu i uraditi fizikalni pregled u cilju dijagnostikovanja erektilne disfunkcije i utvrditi potencijalne uzroke nastanka ovih poremećaja.

### Kardiovaskularni faktori rizika

Pre započinjanja terapije za erektilnu disfunkciju, lekari bi trebalo da vode računa o kardiovaskularnom statusu pacijenata, pošto postoji određeni stepen kardiovaskularnog rizika, koji je povezan sa seksualnom

Broj rešenja: 515-01-02710-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (25 mg)  
Broj rešenja: 515-01-02711-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-02712-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-02511-15-001 od 12.07.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 4 x (25 mg)

---

aktivnošću. Sildenafil ima vazodilatatorna svojstva, koja dovode do blagog i prolaznog smanjenja krvnog pritiska (videti odeljak 5.1). Pre propisivanja sildenafil, lekari bi trebalo pažljivo da razmotre kako će se ova vazodilatatorna svojstva leka ispoljiti kod pacijenata, naročito tokom seksualne aktivnosti. Pacijenti posebno osetljivi na vazodilatatore su oni kod kojih postoji opstrukcija pražnjenja leve komore srca (npr. aortna stenoza, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija) ili oni sa retkim sindromom multiple sistemske atrofije koji se manifestuje u vidu teškog poremećaja autonomne kontrole krvnog pritiska.

Lek Vizarsin pojačava hipotenzivno dejstvo nitrata (videti odeljak 4.3).

U postmarketinškom praćenju leka zabeleženi su ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, nestabilnu anginu pektoris, iznenadnu srčanu smrt, ventrikularnu aritmiju, cerebrovaskularno krvarenje, prolazni ishemijski napad (TIA), hipertenziju i hipotenziju u vremenski povezani sa primenom sildenafil. Većina ovih pacijenata, ali ne i svi, imali su kardiovaskularne faktore rizika koji su ranije postojali. Zabeleženo je da se veliki broj ovih događaja javio tokom seksualnog odnosa ili neposredno nakon njega, a mali broj se javio nakon primene sildenafil bez seksualne aktivnosti. Nije moguće utvrditi da li su ovi događaji direktno povezani sa ovim faktorima ili sa nekim drugim faktorima.

#### Prijapizam

Lekove za lečenje erektilne disfunkcije, uključujući i sildenafil, treba oprezno koristiti kod pacijenta sa anatomskim deformacijama penisa (npr. angulacija, kavernoza fibroza ili Pejronijeva bolest) ili kod pacijenata koji imaju stanja koja ih predisponiraju za priapizam (npr. anemija srpastih ćelija, multipl mijelom ili leukemija).

U postmarketinškom periodu zabeleženi su slučajevi produžene erekcije i priapizma nakon primene sildenafil. U slučaju erekcije koja traže duže od 4 sata, pacijent mora odmah da potraži hitnu medicinsku pomoć. Ukoliko se priapizam odmah ne leči, može doći do oštećenja tkiva penisa i trajnog gubitka potencije.

#### Istovremena primena sildenafil sa drugim PDE5 inhibitorima ili drugim načinima lečenja erektilne disfunkcije

Bezbednost i efikasnost kombinovane primene sildenafil sa drugim PDE5 inhibitorima, ili ostalim lekovima za lečenje pulmonalne arterijske hipertenzije (PAH) koji sadrže sildenafil, kao i sa drugim lekovima za lečenje erektilne disfunkcije nije ispitivana. Zbog toga se primena ovih kombinacija ne preporučuje.

#### Uticaj na vida

Defekti vida i slučajevi nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije su prijavljeni kod istovremene primene sildenafil i drugih inhibitora fosfodiesteraze PDE5 (videti odeljak 4.8). Slučajevi nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije, retko stanje, su zabeleženi spontano i tokom opservacione studije u vezi sa primenom sildenafil i drugih PDE5 inhibitora (videti odeljak 4.8). Pacijente treba upozoriti da u slučaju pojave iznenadnog defekta vida, odmah prekinu sa

Broj rešenja: 515-01-02710-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (25 mg)

Broj rešenja: 515-01-02711-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (50 mg)

Broj rešenja: 515-01-02712-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-02511-15-001 od 12.07.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 4 x (25 mg)

---

uzimanjem leka Vizarsin i o tome odmah obavestite svog lekara (videti odeljak 4.3).

#### Istovremena primena sa ritonaviro

Ne savetuje se istovremena primena sildenafilu sa ritonaviro (vidi tačku 4.5).

#### Istovremena primena 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 sklonih 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 na terapiji alfa blokatorima, pre nego što se započne lečenje sildenafilom. Treba razmotriti uvođenje sildenafilu sa početnim dozama od 25 mg (videti odeljak 4.2). Takođe, lekari treba da savetuju pacijente kako da se ponašaju u slučaju pojave simptoma posturalne hipotenzije.

#### Uticao na krvarenje

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

#### Osobe ženskog pola

Lek Vizarsin nije indikovano za primenu kod žena.

#### Posebna upozorenja o pomoćnim susptancama

Lek Vizarsin sadrži laktozu. Lek ne treba primenjivati kod muškaraca koji boluju od retkog naslednog oboljenja intolerancije na galaktozu, deficita Lapp laktaze ili glukozno-galaktozne malapsorpcije.

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

#### *Efekti drugih lekova na sildenafil*

##### *In vitro ispitivanje:*

Metabolizam sildenafilu se primarno odvija putem citohroma P450 (CYP), i to izoforme CYP3A4 (glavni put) i CYP2C9 (sporedni put). Zbog toga, inhibitori ovih izoenzima mogu da smanje klirens sildenafilu, a induktori ovih izoenzima mogu povećati klirens sildenafilu.

##### *In vivo ispitivanje:*

Analiza podataka populacione farmakokinetike, dobijenih iz kliničkih studija, ukazuje na smanjenje

Broj rešenja: 515-01-02710-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (25 mg)

Broj rešenja: 515-01-02711-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (50 mg)

Broj rešenja: 515-01-02712-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-02511-15-001 od 12.07.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 4 x (25 mg)

---

klirensa sildenafilu 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, terapiju sildenafilom treba početi sa dozom od 25 mg.

Istovremena primena ritonavira (inhibitora HIV proteaze), potentnog inhibitora enzimskog P450 sistema, u stanju ravnoteže (500 mg dva puta dnevno) sa sildenafilom (pojedinačna doza od 100 mg) u stanju ravnoteže, dovodi do 300%-nog porasta  $C_{max}$  sildenafilu (4 puta), i 1.000%-nog porasta PIK sildenafilu (11 puta). Posle 24 sata, koncentracija sildenafilu u plazmi je iznosila približno 200 ng/mL, u poređenju sa približno 5 ng/mL kada je primenjivan samo sildenafil. Ovaj nalaz je u skladu sa izraženim dejstvom ritonavira na veliki broj lekova, supstrata enzima iz grupe P450. Sildenafil nema uticaja na farmakokinetiku ritonavira. Na osnovu ovih farmakokinetičkih rezultata ne savetuje se istovremena primena sildenafilu sa ritonaviro (videti odeljak 4.4), a ni u jednom slučaju maksimalna doza sildenafilu ne sme biti veća od 25 mg tokom 48 sati.

Istovremena primena inhibitora HIV proteaze, sakvinavira, inhibitora CYP3A4 enzimske izoforme u stanju ravnoteže (1.200 mg tri puta dnevno) sa sildenafilom (pojedinačna doza od 100 mg), dovela je do uvećanja od 140% -nog porasta  $C_{max}$  sildenafilu i 210%-nog porasta PIK sildenafilu. Sildenafil nema uticaja na farmakokinetiku sakvinavira (videti odeljak 4.2). Može se očekivati da su efekti potentnijih CYP3A4 inhibitora, kao što su ketokonazol i itrakonazol, izraženiji.

Kada se pojedinačna doza sildenafilu od 100 mg primeni zajedno sa eritromicinom, umerenim CYP3A4 inhibitorom izoenzima u stanju ravnoteže (500 mg dva puta dnevno tokom 5 uzastopnih dana), dolazi do 182%-nog porasta PIK sildenafilu. Kod zdravih dobrovoljaca muškog pola, primena azitromicina (500 mg dnevno tokom 3 uzastopna dana) nije dovela do promene  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , konstantne eliminacije, ili posledično, poluvremena eliminacije sildenafilu i njegovih glavnih metabolita u cirkulaciji. Primena cimetidina (800 mg), CYP450 inhibitora i nespecifičnog CYP3A4 inhibitora, istovremeno sa sildenafilom (50 mg), kod zdravih dobrovoljaca ima za posledicu porast koncentracije sildenafilu u plazmi za 56%.

Sok od grejpfruta je slab inhibitor CYP3A4 u zidu creva i može da dovede 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, analiza podataka populacione farmakokinetike nije pokazala uticaj na farmakokinetiku sildenafilu kada se istovremeno sa njim primenjuju sledeće grupe lekova: CYP2C9 inhibitori (npr. tolbutamid, varfarin, fenitoin), CYP2D6 inhibitori (npr. selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina, triciklični antidepresivi), tiazid i slični diuretici, diuretici koji štede kalijum i oni koji deluju na Henleovu petlju, inhibitori enzima angiotenzinske konvertaze (ACE inhibitori), blokatori kalcijumskih kanala, beta-adrenergički antagonisti ili induktori metabolizama CYP450 (npr. su rifampicin i barbiturati). U studiji na muškim zdravim dobrovoljcima, istovremena primena bosentana, antagonist endotelina, (induktor CYP3A4 (umereni), CYP2C9 i mogući induktor CYP2C19) u ravnotežnom stanju (125 mg dva puta dnevno) sa sildenafilom u ravnotežnom stanju

Broj rešenja: 515-01-02710-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (25 mg)

Broj rešenja: 515-01-02711-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (50 mg)

Broj rešenja: 515-01-02712-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-02511-15-001 od 12.07.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 4 x (25 mg)

---

(80 mg tri puta dnevno) dovela je do smanjenja vrednosti PIK sildenafilu za 62,6% i Cmax za 55,4 %. Zbog toga se, tokom istovremene primene jakih induktora CYP3A4, kao što je rifampin može očekivati da će doći do većeg sniženja koncentracije sildenafilu u plazmi.

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

#### *Uticaj sildenafilu na druge lekove*

##### *In vitro ispitivanja:*

Sildenafil je slab inhibitor sledećih P450 enzimskih izoformi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 (IC50 >150 µM). Imajući u vidu da je posle primene preporučene doze maksimalna koncentracija sildenafilu u plazmi približno 1 µM, posle primene leka u preporučenim dozama, nije verovatno da će primena leka Vizarsin imati uticaja na klirens supstrata ovih izoenzima.

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

##### *In vivo ispitivanje:*

U skladu sa poznatim efektima na sistem azotni oksid/ciklički guanozin monofosfat (NO/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: Pretklinička ispitivanja pokazuju aditivno dejstvo na sniženje sistemskog krvnog pritiska kada su inhibitori PDE5 primenjeni u kombinaciji sa riociguatom. U kliničkim ispitivanjima, riociguat je pokazao uvećanje hipotenzivnog dejstva inhibitora PDE5. Nije bilo dokaza o postojanju povoljnog terapijskog efekta pomenute kombinacije u populacionoj studiji. Istovremena primena riociguata sa PDE 5 inhibitorima, uključujući sildenafil, je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena sildenafilu kod pacijenta koji su na terapiji alfa blokatorima može da dovede do simptomatske hipotenzije kod malog broja osetljivih pacijenata. Najveća verovatnoća da se ovo javi je tokom prvih 4 sata nakon uzimanja sildenafilu (videti odeljke 4.2 i 4.4). U tri specifične studije lele-lek interakcija, alfa blokator 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) koji su bili stabilni na terapiji doksazosinom.

U populaciji koja je obuhvaćena ovom studijom primećeno je prosečno dodatno sniženje krvnog pritiska u ležećem položaju od 7/7 mmHg, 9/5 mmHg i 8/4 mmHg, kao i prosečno dodatno sniženje krvnog pritiska u stojećem položaju od 6/6 mmHg, 11/4 mmHg i 4/5 mmHg, tim redosledom. Kada su sildenafil i doksazosin primenjivani istovremeno kod pacijenta na stabilnoj terapiji doksazosinom, bilo je retkih izveštaja o pacijentima kod kojih se javila simptomatska posturalna hipotenzija. Zabeleženi su vrtoglavica i omaglica, ali nije dolazilo do pojave sinkope.

Nisu se pokazale značajne interakcije kada je sildenafil (50 mg) bio primenjen zajedno sa tolbutamidom (250 mg) ili varfarinom (40 mg), koji se metabolišu putem CYP2C9.

Broj rešenja: 515-01-02710-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (25 mg)

Broj rešenja: 515-01-02711-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (50 mg)

Broj rešenja: 515-01-02712-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-02511-15-001 od 12.07.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 4 x (25 mg)

---

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

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

Zbirna analiza sledećih grupa antihipertenzivnih lekova: diuretici, beta blokatori, ACE inhibitori, antagonisti receptora za angiotenzin II, antihipertenzivni lekovi (vazodilatatori i antihipertenzivi centralnog dejstva), blokatori adrenergičnih neurona, blokatori kalcijumskih kanala i blokatori alfa adrenoceptora, nije ukazala na razlike u profilu neželjenih dejstva kod pacijenata koji su uzimali sildenafil, u poređenju sa terapijom placebom.

U specifičnoj studiji interakcije u kojoj je sildenafil (100 mg) primenjen zajedno sa amlodipinom, kod hipertenzivnih pacijenata, javilo se dodatno sniženje 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), u stanju ravnoteže nije uticao na farmakokinetiku inhibitora HIV proteaze, sakvinavira i ritonavira, koji predstavljaju supstrat za enzimsku CYP3A4 izoformu.

Kod zdravih dobrovoljaca muške populacije, sildenafil u stanju ravnoteže (80 mg tri puta dnevno), doveo je do povećanja PIK bonsentana za 49,8% i Cmax za 42% (125 mg dva puta dnevno).

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

Lek Vizarsin nije indikovano za primenu kod žena.

Ne postoje adekvatne i dobro kontrolisane studije na trudnicama i dojiljama.

Nisu pronađena relevantna neželjena dejstva u reproduktivnim studijama kod pacova i zečeva nakon oralne primene sildenafilu.

Nije bilo efekta na pokretljivost i morologiju spermatozoida nakon primene pojedinačne doze 100 mg sildenafilu 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 studijama sa sildenafilom zabeležene vrtoglavica i poremećaji vida, pacijenti bi trebalo da pre nego što pristupe upravljanju motornim vozilom ili rukovanju mašinom, provere kako reaguju na lek

Broj rešenja: 515-01-02710-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (25 mg)

Broj rešenja: 515-01-02711-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (50 mg)

Broj rešenja: 515-01-02712-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-02511-15-001 od 12.07.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 4 x (25 mg)

Vizarsin. .

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil sildenafil se bazira na ispitivanjima kod 9507 pacijenata u 74 dvostruko slepe, placebo-kontrolisane studije. Najčešće prijavljene neželjene reakcije u kliničkim studijama kod pacijenata lečenih sildenafilom su bile: glavobolja, naleti crvenila, dispepsija, nazalna kongestija, vrtoglavica, mučnina, naleti vrućine, poremećaji vida, cianopsija i zamagljen vid.

Neželjena dejstva su prikupljena i praćenjem leka u postmarketinškom periodu od >10 godina. Pošto nisu sva neželjena dejstva prijavljena nosiocu dozvole za stavljanje leka u promet i uključena u bazu podataka o bezbednosti, učestalost ovih reakcija se ne može pouzdano odrediti.

##### Tabularni prikaz neželjenih reakcija

U sledećoj tabeli navedena su sva klinički značajna neželjena dejstva, koja su se javila u kliničkim ispitivanjima sa većom incidencom u odnosu na placebo, prikazana su po sistemima organa i učestalosti. Učestalost neželjenih dejstava je opisana prema sledećoj klasifikaciji: veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), retka ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ). Pored toga učestalost medicinski značajnih neželjenih dejstava, zabeleženih u postmarketinškom periodu je uključena i označena kao nepoznata.

Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

**Tabela 1: Medicinski značajna neželjena dejstva, zabeležena sa učestalošću većom nego nakon primene placebo, prijavljena tokom kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja**

Klasifikacija sistema 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 $< 1/1000$ )
Infekcije i infestacije			Rinitis	
Imunološki poremećaji			Hipersenzitivnost	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Vrtoglavica	Somnolencija, Hipoestezija	Cerebrovaskularni događaj, tranzitorni ishemijski atak, napadi (konvulzije),*

Broj rešenja: 515-01-02710-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (25 mg)

Broj rešenja: 515-01-02711-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (50 mg)

Broj rešenja: 515-01-02712-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-02511-15-001 od 12.07.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 4 x (25 mg)



Agencija za lekove i  
medicinska sredstva Srbije

				ponovljeni napadi konvulzija,* sinkopa
Poremećaji na nivou oka		Poremećaji u percepciji boja**, poremećaji vida, zamagljen vid	Poremećaji lakrimacije***, bol u oku, fotofobija, fotopsija, očna hiperemija, svetline pri gledanju, konjuktivitis	Nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija(NAION),* okluzija krvnih sudova retine,* retinalna hemoragija, arteriosklerotična retinopatija, poremećaji retine, glaukom, defekt vidnog polja, diplopija, smanjena oštrina vida, miopija, astenopija, flotirajuće mutnine staklastog tela, poremećaji dužice (irisa), midrijaza, svetlosni oreol, edem oka, oticanje oka, poremećaj oka, konjunktivalna hiperemija iritacija oka, neuobičajene senzacije u oku, edem očnih kapaka, promena boje beonjače
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu			Vertigo, tinitus	Gubitak sluha
Kardiološki poremećaji			Tahikardija, palpitacije	Iznenadna srčana smrt,* Infarkt miokarda, ventrikularne aritmije,* atrijalna fibrilacija, nestabilna angina pectoris
Vaskularni poremećaji		Naleti crvenila lica, naleti vrućine	Hipertenzija, hipotenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Nazalna kongestija	Epistaksa sinusna kongestija	Suženje u grlu, nazalni edem, suvoća nazalne sluzokože

Broj rešenja: 515-01-02710-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®,film tableta, 1 x (25 mg)

Broj rešenja: 515-01-02711-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®,film tableta, 1 x (50 mg)

Broj rešenja: 515-01-02712-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®,film tableta, 1 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-02511-15-001 od 12.07.2016 za lek Vizarsin®,film tableta, 4 x (25 mg)



Agencija za lekove i  
medicinska sredstva Srbije

Gastrointestinalni poremećaji		Nauzeja, dispepsija	Gastroezofagealna refluksna bolest, povraćanje, bol u gornjem delu abdomena, suva usta	Oralna hipoestezija
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva			Osip kože	<i>Stivens-Johnsonov sindrom (SJS),* toksična epidermalna nekroliza (TEN)*</i>
Poremećaji mišićnoskeletnog, vezivnog i koštanog tkiva			Mijalgija, bol u ekstremitetima	
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema			Hematurija	
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki				Hemoragija u penisu, prijavizam,* hematospermija, produžena erekcija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			Bol u grudima, zamor, osećaj vrućine	Razdražljivost
Laboratorijska ispitivanja			Ubrzan rad srca	

\*prijavljeno samo tokom postmarketinškog posmatranja

\*\*Dizortrija kolornog vida: Hloropsija, hromatopsija, cijanopsija, eritropsija i ksantopsija

\*\*\*Lakrimalni poremećaji: Suvoća očiju, lakrimalni poremećaj, pojačana lakrimacija

### 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)

Broj rešenja: 515-01-02710-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (25 mg)

Broj rešenja: 515-01-02711-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (50 mg)

Broj rešenja: 515-01-02712-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-02511-15-001 od 12.07.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 4 x (25 mg)

#### 4.9. Predoziranje

U ispitivanja na dobrovoljcima, neželjena dejstva zabeležena prilikom primene leka u pojedinačnim dozama do 800 mg bila su slična onima koja su primećena 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 povećanja efikasnosti, ali je incidenca neželjenih dejstva (glavobolja, naleti crvenila lica, vrtoglavica, dispepsija, kongestija sluznice nosa, poremećeni vid) bila povećana.

U slučaju predoziranja, prema potrebi treba primeniti standardnu suportivnu terapiju. Pošto se sildenafil u velikom procentu vezuje za proteine plazme i ne eliminiše se urinom, ne očekuje se da će renalna dijaliza ubzati klirens leka.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi za terapiju erektilne disfunkcije

**ATC kod:** G04BE03

#### Mehanizam dejstva

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

Fiziološki mehanizam, koji je odgovoran za erekciju penisa, uključuje oslobađanje azotnog oksida (NO) u kavernožnim telima (*corpus cavernosum*) tokom seksualne stimulacije. Azotni oksid zatim aktivira enzim guanilat ciklazu, što dovodi do porasta koncentracije cikličnog guanozin monofosfata (cGMP). Krajnji efekat je relaksacija glatkih mišića kavernožnog tela i njegovo punjenje krvlju.

Sildenafil je snažan i selektivan inhibitor cGMP specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) u kavernožnim telima, gde je PDE5 odgovorna za razgradnju cGMP. Sildenafil ima posredno dejstvo na erekciju. On nema direktno releksantno dejstvo na izolovana kavernožna tela, ali snažno potencira releksantno dejstvo NO na ovo tkivo. Kada se aktivira sistem NO/cGMP, do čega dolazi prilikom seksualne stimulacije, inhibicija PDE5 sildenafilom dovodi do povećanja koncentracije cGMP u kavernožnim telima. Zbog toga je neophodna seksualna stimulacija za ispoljavanje korisnih farmakoloških efekata sildenafilu.

#### Farmakodinamski efekti

Broj rešenja: 515-01-02710-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (25 mg)

Broj rešenja: 515-01-02711-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (50 mg)

Broj rešenja: 515-01-02712-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-02511-15-001 od 12.07.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 4 x (25 mg)

---

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je sildenafil selektivni lek 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 maksimalnim 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 više od 4.000 puta veću selektivnost za PDE5 nego za PDE3, cAMP specifičnu izoformu fosfodiesteraze, koja je uključena u kontrolu kontraktilnosti miokarda.

### 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 u stanju gladovanja, srednja vrednost vremena početka delovanja, kod onih koji su postigli erekciju od 60% rigidnosti (dovoljne za seksualni odnos), posle uzimanja sildenafilu bilo je 25 minuta (u opsegu 12-37 minuta). U odvojenoj RigiScan studiji, pokazano je da sildenafil i posle 4-5 sati nakon doziranja može da izazove erekciju kao odgovor na seksualnu stimulaciju.

Sildenafil izaziva blago i prolazno sniženje krvnog pritiska koje, u većini slučajeva, nije od kliničkog značaja. Srednja vrednost maksimalnog sniženja sistolnog krvnog pritiska u ležećem položaju nakon oralnog doziranja od 100 mg, bila je 8,4 mmHg. Odgovarajuće sniženje dijastolnog krvnog pritiska u ležećem položaju je iznosilo 5,5 mmHg. Sniženje krvnog pritiska su u skladu sa vazodilatatornim dejstvom sildenafilu, verovatno zbog povećanog nivoa cGMP u vaskularnom glatkom mišiću krvnih sudova. Pojedinačne oralne doze sildenafilu do 100 mg kod zdravih dobrovoljaca nije dovela do klinički značajnih promena na EKG.

U studiji hemodinamskih efekata, pojedinačne oralne doze od 100 mg sildenafilu na 14 pacijenata sa teškim oboljenjem koronarne arterije (CAD) (>70% stenozne najmanje jedne koronarne arterije), pokazano je prosečno sniženja sistolnog za 7% i dijastolnog za 6% krvnog pritiska. Srednja vrednost sniženja pulmonalnog sistolnog krvnog pritiska bila je 9%. Sildenafil nije pokazao dejstvo na minutni volumen srca i nije remetio protok krvi kroz stenozne koronarne arterije.

Nije bilo klinički značajnih razlika u vremenu trajanja anginoznog napada između sildenafilu i placebo u dvostruko-slepoj, placebo-kontrolisanoj kliničkoj studiji stres testa kod 144 pacijenta sa erektilnom disfunkcijom i hroničnom stabilnom anginom pectoris, koji su redovno uzimali lekove za terapiju angine (izuzev nitrata).

Blage i prolazne razlike u raspoznavanju boja (plava/zelena) otkrivene su kod nekih osoba primenom *Farnsworth-Munsell*-ovog testa boja 1 sat posle uzimanja doze od 100 mg sildenafilu, dok posle 2 sata od primene leka ovaj efekat nije bio prisutan. Pretpostavlja se da je mehanizam promene u razlikovanju boja povezan sa inhibicijom PDE6, koja je uključena u kaskadu fototransdukcije u retini. Sildenafil ne menja oštrinu vida ili senzitivnost kontrasta.

U maloj, placebo-kontrolisanoj kliničkoj studiji kod pacijenata sa dokazanom ranom makularnom degeneracijom zavisnom od starosti (n = 9), sildenafil (jedna doza od 100 mg) nije izazvao značajne promene u urađenim vizualnim testovima (npr. oštrina vida, *Amsler*-ova rešetka, razlikovanje boja u

Broj rešenja: 515-01-02710-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (25 mg)

Broj rešenja: 515-01-02711-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (50 mg)

Broj rešenja: 515-01-02712-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-02511-15-001 od 12.07.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 4 x (25 mg)

---

simulaciji semafora, *Humphrey*-ov perimetar i fotostres).

Nije bilo dejstva na pokretljivost i građu spermatozoida nakon pojedinačnih doza od 100 mg sildenafilu kod zdravih dobrovoljaca.

#### *Ostali podaci iz kliničkih studija*

U kliničkim studijama sildenafil je bio primenjen na više od 8.000 pacijenata starosti 19-87 godina. Zastupljene su bile sledeće grupe pacijenata: stariji (19,9%), pacijenti sa hipertenzijom (30,9%), sa dijabetes melitusom (20,3%), sa ishemijskom bolesti srca (5,8%), hiperlipidemija (19,8%), povredom kičmene moždine (0,6%), depresijom (5,2%), transuretralnom resekcijom prostate (3,7%), radikalnom prostatektomijom (3,3%). Sledeće grupe pacijenata nisu bile adekvatno zastupljene ili su bile isključene iz kliničkih studija: pacijenti sa hirurškom intervencijom na karlici, pacijenti nakon radioterapije, pacijenti sa teškim poremećajem funkcije jetre ili bubrega kao i pacijenti sa određenim kardiovaskularnim poremećajima (videti odeljak 4.3).

U studijama sa fiksnim dozama, procenat 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 primali placebo. U kontrolisanim studijama broj pacijenata koji su prekinuli terapiju sildenafilom bio je mali i približno isti kao sa placebo.

Uzimajući u obzir sve studije, udeo pacijenata 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%), ishemijska bolest srca (69%), hipertenzija (68%), TURP (61%), radikalna prostatektomija (43%), povreda kičmene moždine (83%), depresija (75%).

Bezbednost i efikasnost primene sildenafilu potvrđena je i u kliničkim studijama dugog trajanja.

## **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 na prazan stomak. Prosečna apsolutna oralna bioraspodivnost je 41% (u opsegu 25-63%). Nakon oralnog doziranja sildenafilu porast vrednosti PIK i  $C_{max}$  bio je u proporciji sa dozom u opsegu preporučenog doziranja (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 ( $V_d$ ) sildenafilu u stanju ravnoteže je 105 L, što ukazuje na distribuciju u tkivima. Nakon pojedinačne oralne doze od 100 mg, prosečna maksimalna ukupna koncentracija sildenafilu u plazmi je približno 440 nanograma/mL (CV 40%). Pošto se sildenafil (i njegov glavni metabolit u cirkulaciji N-desmetil) 96% vezuje za proteine plazme, to dovodi do prosečne maksimalne slobodne

Broj rešenja: 515-01-02710-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (25 mg)

Broj rešenja: 515-01-02711-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (50 mg)

Broj rešenja: 515-01-02712-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-02511-15-001 od 12.07.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 4 x (25 mg)

---

koncentracije sildenafilu u plazmi od 18 nanograma/mL (38 nM). Vezivanje za proteine plazme ne zavisi od ukupne koncentracije leka.

Kod zdravih dobrovoljaca koji su dobijali sildenafil (pojedinačnu dozu od 100 mg), manje od 0,0002% (prosečno 188 nanograma) primljene doze leka bilo je prisutno u ejakulatu 90 minuta nakon uzimanja leka.

*Metabolizam:*

Sildenafil se pretežno biotransformiše putem mikrozomalnih izoenzima jetre CYP3A4 (glavni put) i 2C9 (sporedni put). Osnovni metabolit u cirkulaciji nastaje N-demetilacijom 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, a njegovo terminalno poluvreme eliminacije je otprilike 4 h.

*Eliminacija:*

Ukupan klirens sildenafilu iz organizma je 41 L/h sa terminalnim poluvrememom eliminacije od 3-5 h. Nakon oralne i intravenske primene, sildenafil se izlučuje u obliku metabolita predominantno fecesom (približno 80% primenjene oralne doze) i u manjoj meri urinom (približno 13% primenjene oralne doze).

*Farmakokinetika kod posebnih grupa pacijenata*

*Stariji:*

Zdravi stariji dobrovoljci (65 godina ili stariji) imali su smanjen klirens sildenafilu, što je za posledicu imalo povećanje koncentracije sildenafilu i njegovog aktivnog N-desmetil metabolita u plazmi od približno 90% , u poređenju sa koncentracijama zabeleženim kod zdravih, mlađih dobrovoljaca (18-45 godina). Usled postojanja razlike u vezivanju za proteine plazme u zavisnosti od starosne dobi, dolazi do odgovarajućeg povećanja slobodne frakcije sildenafilu u plazmi za približno 40%.

*Insuficijencija bubrega:*

Kod dobrovoljaca sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina = 30-80 mL/min), farmakokinetika sildenafilu nije bila izmenjena nakon primljene pojedinačne oralne doze od 50 mg. Srednja vrednost PIK i  $C_{max}$  N-desmetil metabolita povećala se do 126% i 73%, tim redosledom, u poređenju sa dobrovoljcima bez renalne insuficijencije iste starosti. Međutim, zbog velike varijabilnosti koja se javlja između subjekata, ove razlike nisu bile statistički značajne. Kod dobrovoljaca sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min), klirens sildenafilu je bio umanjeno, što je dovelo do prosečnog povećanja vrednosti PIK i  $C_{max}$  za 100% i 88%, tim redosledom, u poređenju sa dobrovoljcima bez renalne insuficijencije iste starosti. Osim toga, vrednosti PIK i  $C_{max}$  za N-desmetil metabolit bile su značajno povećane, za 200 % i 79 %, tim redosledom.

*Insuficijencija jetre:*

Kod dobrovoljaca sa blagom do umerenom cirozom jetre (*Child-Pugh* klase A i B) klirens sildenafilu je bio smanjen, što je dovelo do povećanja vrednosti PIK (84%) i  $C_{max}$  (47%) u poređenju sa dobrovoljcima bez oštećenja funkcije jetre, iste starosne grupe. Farmakokinetika sildenafilu kod pacijenta sa teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitivana.

Broj rešenja: 515-01-02710-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (25 mg)

Broj rešenja: 515-01-02711-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (50 mg)

Broj rešenja: 515-01-02712-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-02511-15-001 od 12.07.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 4 x (25 mg)

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci na osnovnu konvencionalnih studija o farmakološkoj bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenom potencijalu i toksičnom efektu na reprodukciju ne ukazuju na postojanje posebne opasnosti od primene leka kod ljudi.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

celuloza, mikrokristalna  
kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni  
kroskarmeloza-natrijum  
hipromeloza (E464)  
magnezijum-stearat

Film tablete:

laktoza, monohidrat  
hipromeloza (E464)  
titan-dioksid (E171)  
triacetin

### 6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

### 6.3. Rok upotrebe

5 godina.

### 6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### 6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje: Jačina 25 mg, 50 mg i 100 mg:  
PVC/Al blister koji sadrži 1 film tabletu.

Jačina 25 mg:

Broj rešenja: 515-01-02710-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (25 mg)  
Broj rešenja: 515-01-02711-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-02712-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-02511-15-001 od 12.07.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 4 x (25 mg)

---

PVC/Al perforirani blister deljiv na pojedinačne doze koji sadrži 4 x 1 film tableta.

Spoljašnje pakovanje: Jačina 25 mg, 50 mg i 100 mg:  
Složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi blister sa 1 film tabletom.

Jačina 25 mg:

Složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi perforirani blister deljiv na pojedinačne doze, 4 x 1 film tableta.

#### **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**

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

### **8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE**

Broj prve dozvole, Vizarsin, 1x25 mg, film tableta: 6337/2010/12  
Broj prve dozvole, Vizarsin, 1x50 mg, film tableta: 6339/2010/12  
Broj prve dozvole, Vizarsin, 1x100 mg, film tableta: 6341/2010/12

Broj obnove dozvole, Vizarsin, 1 x 25 mg, film tableta:  
515-01-02710-15-001

Broj dozvole, Vizarsin, 4 x 25 mg, film tableta:  
515-01-02511-15-001

Broj obnove dozvole, Vizarsin, 1 x 50 mg, film tableta:  
515-01-02711-15-001

Broj obnove dozvole, Vizarsin, 1 x 100 mg, film tableta:  
515-01-02712-15-001

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE**

Datum prve dozvole, Vizarsin, 25 mg, film tableta: 04.11.2010.  
Datum prve dozvole, Vizarsin, 50 mg, film tableta: 04.11.2010.  
Datum prve dozvole, Vizarsin, 100 mg, film tableta: 04.11.2010.

Datum obnove dozvole, Vizarsin, 25 mg, film tableta:  
15.06.2016.god

Datum dozvole, Vizarsin, 4 x 25 mg, film tableta:  
12.07.2016.god

Datum obnove dozvole, Vizarsin, 50 mg, film tableta:  
15.06.2016.god

Datum obnove dozvole, Vizarsin, 100 mg, film tableta:

Broj rešenja: 515-01-02710-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (25 mg)

Broj rešenja: 515-01-02711-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (50 mg)

Broj rešenja: 515-01-02712-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-02511-15-001 od 12.07.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 4 x (25 mg)



Agencija za lekove i  
medicinska sredstva Srbije

---

15.06.2016.god

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jul, 2016.god

Broj rešenja: 515-01-02710-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (25 mg)  
Broj rešenja: 515-01-02711-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (50 mg)  
Broj rešenja: 515-01-02712-15-001 od 15.06.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 1 x (100 mg)  
Broj rešenja: 515-01-02511-15-001 od 12.07.2016 za lek Vizarsin®, film tableta, 4 x (25 mg)