

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

**Sildena<sup>®</sup>, 100 mg, film tablete**

INN: sildenafil

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat; Ponceau 4R aluminium lake.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugla, bikonveksna film tableta, svetlo plave boje, sedefastog sjaja.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Sildena je indikovano za upotrebu kod odraslih muškaraca sa erektilnom disfunkcijom, što predstavlja nemogućnost postizanja i održavanja erekcije penisa, dovoljne za zadovoljavajuću seksualnu aktivnost.

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

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

##### *Primena kod odraslih*

Preporučena doza sildenafil je 50 mg uzetih 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 učestalost doziranja je jednom dnevno.

Ukoliko se lek Sildena uzima sa hranom, početak dejstva može biti odložen u odnosu na uzimanje leka na prazan želudac (*Videti odeljak 5.2*).

*Primena sildenafil u dozama od 25 mg i 50 mg nije moguća sa doznim oblikom leka Sildena. Za primenu sildenafil u dozama od 25 mg i 50 mg koristiti dostupne lekove odgovarajuće jačine.*

##### Posebne populacije

##### Stariji pacijenti

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

Pošto je klirens sildenafilu smanjen kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min), treba razmotriti primenu sildenafilu u dozi od 25 mg. Na osnovu individualne efikasnosti i podnošljivosti, doza se može povećati na 50 mg odnosno 100 mg.

#### *Primena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre*

Pošto je klirens sildenafilu smanjen kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (npr. ciroza), treba razmotriti primenu sildenafilu u dozi od 25 mg. Na osnovu individualne efikasnosti i podnošljivosti, doza se može povećati na 50 mg odnosno na 100 mg.

#### *Primena kod pedijatrijske populacije*

Lek Sildena 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 sildenafilu 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 primene sildenafilu. Osim toga, treba razmotriti započinjanje lečenja primenom doze sildenafilu od 25 mg (*Videti odeljke 4.4 i 4.5*).

#### Način primene

Lek je namenjen 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 sistem azot oksid (NO)/ciklični guanozin-monofosfat (cGMP) (*Videti odeljak 5.1*), pokazano je da sildenafil potencira hipotenzivno dejstvo nitrata, pa je stoga njegova istovremena primena sa donorima NO (npr. amil-nitrit) ili nitratima u bilo kom obliku kontraindikovana.

Istovremena primena inhibitora fosfodiesteraze 5 (PDE5), uključujući sildenafil, zajedno sa stimulatorima gvanilat ciklaze, kao što je riociguat je kontraindikovana jer može potencijalno da dovede 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 oboljenjima kao što je nestabilna angina pectoris ili teška srčana insuficijencija).

Primena leka Sildena 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 udružena sa prethodnom primenom inhibitora fosfodiesteraze 5 (PDE 5) ili ne (*Videti odeljak 4.4*).

Bezbednost primene sildenafilu nije ispitivana u sledećim podgrupama pacijenata i stoga je njegova primena kontraindikovana kod tih pacijenata: teška insuficijencija jetre, hipotenzija (arterijski krvni pritisak < 90/50 mm Hg), skorašnji moždani udar ili infarkt miokarda i dokazana nasledna oboljenja 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, neophodno je uzeti anamnezu i uraditi fizikalni pregled pacijenata 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 izvesni stepen kardiovaskularnog rizika od same seksualne aktivnosti. Sildenafil ima vazodilatatorna svojstva, pa dovodi do blagog i prolaznog sniženja krvnog pritiska (*Videti odeljak 5.1*). Pre propisivanja sildenafil, lekari treba pažljivo da razmotre da li na pacijentovo postojeće stanje može negativno uticati vazodilatatorni efekat sildenafil, naročito u kombinaciji sa seksualnom aktivnošću. Pacijenti sa pojačanom osetljivošću na vazodilatatore, uključujući i one sa opstrukcijom protoka krvi iz leve komore (npr. stenoza aorte, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija) ili oni koji imaju redak sindrom multiple sistemske atrofije koji se ispoljava kao teško oštećenje autonomne kontrole krvnog pritiska.

Lek sildenafil potencira hipotenzivne efekte nitrata (*Videti odeljak 4.3*).

Teški kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, nestabilnu anginu pectoris, iznenadnu srčanu smrt, ventrikularne aritmije, cerebrovaskularno krvarenje, prolazni ishemijski napad (TIA), hipertenziju i hipotenziju, u postmarketinškom praćenju leka, vremenski su bili povezani sa primenom sildenafil. Kod većine ovih pacijenata, mada ne i kod svih, bili su prisutni kardiovaskularni faktori rizika. Mnogi opisani događaji odigrali su se tokom ili neposredno posle seksualnog odnosa, a izvestan broj je prijavljen i neposredno posle uzimanja sildenafil 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 sildenafil, treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa anatomskim deformacijama penisa (npr. angulacija, kavernoza fibroza ili *Peyronie*-va bolest), ili kod pacijenata koji imaju stanja koja predisponiraju prijavizam (npr. anemija srpastih ćelija, multipli mijelom ili leukemija).

Tokom postmarketinške primene sildenafil prijavljena je pojava produžene erekcije i prijavizma. U slučaju pojave erekcije koja traje duže od 4 sata pacijent treba da potraži hitnu medicinsku pomoć. Ukoliko se prijavizam ne leči odmah, može dovesti do oštećenja tkiva penisa i trajnog gubitka potencije.

*Istovremena primena sa drugim PDE5 inhibitorima ili drugim oblicima terapije erektilne disfunkcije*  
Bezbednost i efikasnost kombinacije sildenafil sa drugim PDE5 inhibitorima, sa drugim terapijama za lečenje plućne arterijske hipertenzije (PAH) koje sadrže sildenafil, ili sa drugim oblicima lečenja erektilne disfunkcije nije ispitivana. Stoga se primena takvih kombinacija ne preporučuje.

### *Efekat na vid*

Prijavljeni su spontani slučajevi poremećaja vida prilikom primene sildenafil i drugih PDE5 inhibitora (*videti odeljak 4.8*). Slučajevi nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije, retkog stanja, prijavljeni su spontano kao i tokom opservacione studije, vezano sa primenom sildenafil i drugih PDE5 inhibitora (*videti odeljak 4.8*).

Pacijente treba upozoriti da u slučaju pojave iznenadnog defekta vida, odmah prekinu sa uzimanjem leka Sildena i da odmah obaveste svog lekara (*Videti odeljak 4.3*).

### *Istovremena upotreba sa ritonavinom*

Istovremena primena sildenafil i ritonavira se ne savetuje (*Videti odeljak 4.5*).

### *Istovremena primena sa alfa-blokatorima*

Savetuje se oprez kada se sildenafil primenjuje kod pacijenata koji se leče alfa-blokatorima, pošto njihova istovremena primena može izazvati simptomatsku hipotenziju kod manjeg broja osetljivih osoba (*Videti odeljak 4.5*). Najveća verovatnoća da se ovo dogodi je u toku prva 4 sata nakon uzimanja sildenafil. Da bi se mogućnost pojave posturalne hipotenzije svela na minimum, pacijenti na terapiji alfa-blokatorom moraju biti hemodinamski stabilni pre započinjanja primene sildenafil. Razmotriti primenu početne doze sildenafil od 25 mg (*Videti odeljak 4.2*). Osim toga, lekari treba da savetuju pacijente kako da postupe u slučaju nastanka simptoma posturalne hipotenzije.

### *Uticao na krvarenje*

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

### *Osobe ženskog pola*

Lek Sildena nije indikovano za upotrebu kod žena.

### *Važne informacije o pomoćnim materijama koje ulaze u sastav leka*

Lek Sildena sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek Sildena sadrži azo boju (Ponceau 4R aluminium lake), koja može izazvati alergijsku reakciju.

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

### Uticao drugih lekova na sildenafil

#### *In vitro studije*

Metabolizam sildenafilu se primarno odvija putem citohroma P450 (CYP), i to izoformi CYP3A4 (glavni put) i CYP2C9 (sporedni put). Stoga, inhibitori ovih izoenzima mogu smanjiti klirens sildenafilu.

#### *In vivo studije*

Analiza podataka populacione farmakokinetike, dobijenih iz kliničkih studija, ukazuje na smanjenje klirensa sildenafilu kada se lek istovremeno primenjuje sa inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol, eritromicin, cimetidin). Iako nije zapaženo povećanje incidence neželjenih događaja kod tih pacijenata, u slučaju istovremene upotrebe sa inhibitorima CYP3A4 treba razmotriti primenu početne doze sildenafilu od 25 mg.

Istovremena primena inhibitora HIV proteaze ritonavira, veoma snažnog inhibitora P450, u stanju ravnoteže (500 mg, dva puta dnevno) i sildenafilu (jedna doza od 100 mg), dovela je do povećanja maksimalne koncentracije sildenafilu ( $C_{max}$ ) za 300% (4 puta), dok je za 1000% (11 puta) povećana vrednost PIK sildenafilu. Posle 24 sata, vrednosti nivoa sildenafilu u plazmi su jos uvek bile oko 200 ng/ml, u poređenju sa vrednostima od oko 5 ng/ml dobijenim kada je primenjivan samo sildenafil. Ovo je u skladu sa izraženim uticajem ritonavira na veliki broj P450 supstrata. Sildenafil nema uticaja na farmakokinetiku ritonavira. Na osnovu ovih farmakokinetičkih podataka, istovremena primena ritonavira i sildenafilu se ne savetuje (*Videti odeljak 4.4*), i 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, u stanju ravnoteže (1200 mg, tri puta dnevno) i sildenafilu (jedna doza od 100 mg), dovela je do povećanja maksimalne koncentracije sildenafilu ( $C_{max}$ ) za 140%, a vrednost PIK-a sildenafilu povećala za 210%. Sildenafil nije imao uticaja na farmakokinetiku sakvinavira (*Videti odeljak 4.2*). Može se očekivati da snažniji inhibitori CYP3A4, kao što su ketokonazol i itrakonazol, imaju jača dejstva.

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

Sok od grejpfruta je slabi inhibitor CYP3A4 u zidu creva i može izazvati blago do umereno povećanje vrednosti 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 (npr. tolbutamid, varfarin, fenitoin), lekova iz grupe inhibitora CYP2D6 (npr. selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina, triciklični antidepresivi), tiazida i njima sličnih diuretika, diuretika Henleove petlje i diuretika koji štede kalijum, ACE inhibitora, antagonista kalcijuma, beta blokatora ili induktora CYP450 (npr. rifampicin, barbiturati).

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

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

### Uticaj sildenafilu na druge lekove

#### Studije in vitro

Sildenafil je slab inhibitor sledećih izoformi citohroma P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 (IC<sub>50</sub> > 150 mikromola). S obzirom na maksimalne koncentracije sildenafilu u plazmi od oko 1 mikromol posle primene leka u preporučenim dozama, nije verovatno da će primena leka Sildenafil imati uticaja na klirens supstrata za ove izoenzime.

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 sistem NO/cGMP (*Videti odeljak 5.1*), pokazano je da sildenafil potencira hipotenzivna dejstva nitrata, pa je stoga njegova istovremena primena sa donorima NO ili nitrata u bilo kom obliku kontraindikovana (*Videti odeljak 4.3*).

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

Istovremena primena sildenafilu kod pacijenata koji su na terapiji alfa-blokatorima kod izvesnog malog broja osetljivih pacijenata može dovesti do simptomatske hipotenzije. Najveća verovatnoća da se ovo dogodi je u toku prva 4 sata nakon uzimanja sildenafilu (*Videti odeljak 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 ovoj populaciji pacijenata, zapaženo je dodatno srednje smanjenje pritiska u ležećem položaju od 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg i 8/4 mm Hg, kao i dodatno srednje smanjenje pritiska u uspravnom položaju od 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg i 4/5 mm Hg. 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 omaglicu, ali ne i sinkopu.

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

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

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

Zbirna analiza sledećih grupa antihipertenzivnih lekova: diuretici, beta blokatori, ACE inhibitori, antagonisti receptora za angiotenzin II, antihipertenzivnih lekova (vazodilatatora i onih centralnog dejstva), blokatori adrenergičkih neurona, antagonisti kalcijuma i alfa-blokatora, nije ukazala na razlike u profilu neželjenih dejstava kod pacijenata koji su uzimali sildenafil u poređenju sa onima koji su bili na 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 mm Hg. Odgovarajuće, dodatno smanjenje dijastolnog pritiska u ležećem položaju je bilo 7 mm Hg. 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, oba supstrata CYP3A4.

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

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Lek Sildena 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 sildenafil.

Kod zdravih ispitanika oralna primena sildenafil 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**

Nisu sprovedene studije uticaja na sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Pošto su vrtoglavica i poremećaji vida prijavljeni u kliničkim studijama sa sildenafilom, pacijenti treba da budu svesni kako reaguju na lek, pre vožnje ili rukovanja mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### *Sažetak bezbednosnog profila*

Bezbednosni profil leka sildenafil zasnovan je na podacima iz 74 duplo-slepe, placebo-kontrolisane kliničke studije sprovedene na 9570 pacijenata. Najčešće prijavljene neželjene reakcije u kliničkim studijama kod pacijenata koji su primali sildenafil bila su glavobolja, naleti crvenila, dispepsija, nazalna kongestija, 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, nisu ni uvrštena u bazu podataka o bezbednosti, pa se njihova učestalost ne može sa sigurnošću utvrditi.

##### *Tabelarni prikaz neželjenih reakcija*

U niže navedenoj tabeli 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 često* ( $\geq 1/10$ ), *često* ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), *povremeno* ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), *retko* ( $\geq 1/10000$  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 kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja**

| Klasa sistema organa               | Veoma često | Često  | Povremeno   | Retko  |
|------------------------------------|-------------|--|---|--|
| <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, napadi – konvulzije*, ponovni napadi - konvulzije*, sinkopa  |
| <i>Poremećaji oka</i>              |             | poremećaj vida, poremećaj percepcije boja**, 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 retine*, retinalno krvarenje, arteriosklerotska retinopatija, poremećaj mrežnjače, glaukom, ispadi vidnog polja, diplopija, smanjena jasnoća vida, miopija, astenopija, pojava „mušica” u staklastom telu (engl. <i>vitreous floaters</i> ), 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>   |             |  | vertigo, tinitus  | gubitak sluha  |

|   |  |                                 |  |   |
|---|--|---------------------------------|--|---|
| <i>Kardiološki poremećaji</i>                               |  |                                 | palpitacije, tahikardija   | infarkt miokarda, atrijska fibrilacija ventrikularne aritmije*, nestabilna angina, iznenadna srčana smrt* |
| <i>Vaskularni poremećaji</i>                                |  | naleti crvenila, naleti vrućine | hipertenzija, hipotenzija  |   |
| <i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>  |  | nazalna kongestija              | Epistaksa, kongestija sinusa   | Stežanje u grlu, nazalni edem, suvoća nosa  |
| <i>Gastrointestinalni poremećaji</i>                        |  | Mučnina, dispepsija             | povraćanje, suva usta, gastroezofagealna refluksna bolest, bol u gornjem delu abdomena | Oralna hipoestezijska   |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>                    |  |                                 | osip   | <i>Stevens-Johnsonov 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>            |  |                                 |  | krv u ejakulatu, krvarenje iz penisa, prijavizam*, produžena erekcija                                     |
| <i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka</i>    |  |                                 | bol u grudima, slabost, osećaj vrućine   | razdražljivost  |
| <i>Ispitivanja</i>  |  |                                 | ubrzan srčani rad  |   |

\* Prijavljeno isključivo tokom postmarkentiškog 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. Predoziranje

U studiji na dobrovoljcima prilikom primene pojedinačne doze sildenafilila do 800 mg, neželjena dejstva bila su slična onima koja su opisana posle primene manjih doza, ali su njihova incidenca i težina bile povećane.

Doza od 200 mg nije bila efikasnija, ali je incidenca neželjenih dejstava bila povećana (glavobolja, naleti crvenila, vrtoglavica, dispepsija, kongestija sluznice nosa, poremećaj vida).

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

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** urološki lekovi, lekovi za terapiju erektilne disfunkcije

**ATC šifra:** G04BE03

##### *Mehanizam dejstva*

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

Fiziološki mehanizam odgovoran za erekciju penisa uključuje otpuštanje azot oksida (NO) u kavernožnom telu tokom seksualne stimulacije. Azot oksid tada aktivira enzim guanilat ciklazu, što povećava nivoe cikličnog guanozin-monofosfata (cGMP), prouzrokuje relaksaciju glatkih mišića u kavernožnom telu i omogućava dotok krvi.

Sildenafilil je snažni i selektivni inhibitor cGMP specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) u kavernožnom telu, gde je PDE5 odgovorna za razgradnju cGMP. Sildenafilil ima posredno dejstvo na erekciju. Lek nema direktno relaksantno dejstvo na izolovano humano kavernožno telo, ali snažno potencira relaksantno dejstvo NO na tom tkivu. Kada je sistem NO/cGMP aktiviran, kao što se dešava tokom seksualne stimulacije, sildenafilil inhibira PDE5 što povećava količinu cGMP u kavernožnom telu. Prema tome, seksualna stimulacija je neophodna da bi sildenafilil izazvao nameravana povoljna farmakološka dejstva.

##### *Farmakodinamski efekti*

Ispitivanja izvedena u uslovima *in vitro* pokazala su da je sildenafilil selektivan za PDE5, enzim koji je uključen u proces erekcije. Sildenafilil snažnije deluje na PDE5 nego na druge poznate fosfodiesteraze. Posедуje 10 puta veću selektivnost za PDE5 nego za PDE6, koja učestvuje u procesima fototransdukcije u retini. 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 sildenafilil ima 4000 puta veću selektivnost za PDE5 nego za PDE3, cAMP zavisnu izoformu fosfodiesteraze koja je uključena u kontrolu kontraktilnosti srca.

##### *Klinička efikasnost i bezbednost*

Dve kliničke studije su bile posebno dizajnirane da bi se procenilo vreme za postizanje erekcije posle uzimanja leka, kao odgovor na seksualnu stimulaciju. U pletizmografskoj studiji penisa (RigiScan) kod pacijenata u stanju gladovanja, prosečno vreme za postizanje erekcije od 60% rigidnosti (erekcija dovoljna za seksualni odnos) posle uzimanja sildenafilila bilo je 25 min (opseg 12-37 min). U posebnoj RigiScan

studiji, sildenafil je mogao da izazove erekciju kao odgovor na seksualnu stimulaciju i 4-5 sati posle uzimanja doze.

Sildenafil izaziva blago i prolazno smanjenje krvnog pritiska, koje u većini slučajeva nema kliničke efekte. Srednje maksimalno smanjenje sistolnog krvnog pritiska u ležećem položaju posle oralne doze sildenafil od 100 mg bilo je 8,4 mm Hg. Odgovarajuća promena dijastolnog krvnog pritiska u ležećem položaju bila je 5,5 mm Hg. Ova smanjenja krvnog pritiska u skladu su sa vazodilatatornim efektima sildenafil, a verovatno nastaju usled povećanja vrednosti cGMP u vaskularnom glatkom mišiću. Pojedinačne oralne doze sildenafil do 100 mg, zdravih ispitanika nisu izazvale klinički relevantna dejstva na EKG.

U studiji hemodinamskih efekata, pojedinačna oralna doza sildenafil od 100 mg kod 14 pacijenata sa teškom koronarnom bolešću srca (CAD) (> 70% stenozе bar jedne koronarne arterije), je dovela do smanjenja srednjeg sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u miru za 7% i 6% u odnosu na početne vrednosti. Srednji sistolni krvni pritisak u plućnoj arteriji bio je smanjen za 9%. Sildenafil nije imao uticaja na minutni volumen niti je smanjivao protok krvi kroz sužene koronarne arterije.

Nije bilo klinički značajnih razlika u vremenu trajanja anginoznog napada između sildenafil i placebo u dvostruko-slepoj, placebo-kontrolisanoj kliničkoj studiji stres testa kod 144 pacijenata 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 sat vremena nakon uzimanja doze od 100 mg sildenafil, dok posle 2 sata nije bilo vidnog efekta. 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 staračkom degeneracijom makule (n = 9), sildenafil (u jednoj dozi od 100 mg) nije izazvao značajne promene u sprovedenim testovima provere vida (npr. oštrina vida, *Amsler-ov* test, razlikovanje boja u simulaciji semafora, *Humphrey* perimetar i fotostres).

Kod zdravih dobrovoljaca oralna primena sildenafil 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 dobilo više od 8000 pacijenata starih između 19 i 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 (3,7%), radikalnom prostatektomijom (3,3%). Sledeće grupe nisu bile dovoljno zastupljene ili su bile isključene iz kliničkih studija: pacijenti sa operacijama male karlice, pacijenti koji su prethodno bili zračeni, pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, kao i oni sa određenim kardiovaskularnim stanjima (*Videti odeljak 4.3*).

U kliničkim studijama sa primenom fiksnih doza leka, procenat pacijenata kod kojih je primena sildenafil popravila erekciju bio je 62% (doza sildenafil od 25 mg), 74% (50 mg) i 82% (100 mg), prema 25% u placebo grupi. U kontrolisanim kliničkim studijama, procent odustajanja od primene sildenafil bio je mali i sličan onom u grupi na placebo.

Uzimajući u obzir sve studije, proporcija pacijenata kod kojih je primena sildenafil izazvala poboljšanje bio je sledeći: psihogena erektilna disfunkcija (84%), erektilna disfunkcija mešovitog porekla (77%), erektilna disfunkcija organskog porekla (68%), stariji (67%), dijabetes melitusom (59%), ishemijska bolest srca (69%), hipertenzija (68%), TURP (61%), radikalna prostatektomija (43%), povreda kičmene moždine (83%), depresija (75%).

Bezbednost i efikasnost primene sildenafil održavala se u dugotrajnim kliničkim studijama.

### Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja sildenafilu 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) posle oralne primene leka na prazan želudac. Srednja vrednost apsolutne bioraspodivnosti je 41% (raspon 25-63%). Posle oralne primene sildenafilu, 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: prosečno odlaganje  $t_{max}$  je 60 min, dok je srednje sniženje  $C_{max}$  za 29%.

### *Distribucija*

Srednja vrednost volumena distribucije ( $V_d$ ) sildenafilu pri stanju ravnoteže je 105 litara, što ukazuje da lek prelazi u tkiva. Posle jedne oralne doze od 100 mg, srednja vrednost maksimalne koncentracije sildenafilu u plazmi je oko 440 nanograma/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 nanograma/mL (38 mikromola). Vezivanje za proteine plazme ne zavisi od ukupne koncentracije leka.

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

### *Metabolizam*

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 PDE sličan sildenafilu, dok je u uslovima *in vitro* njegova snaga za inhibiciju PDE5 oko 50% snage matičnog molekula. 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. Posle bilo oralne ili intravenske primene, sildenafil se izlučuje pretežno u obliku metabolita fecesom (oko 80% primenjene oralne doze), a u manjem stepenu urinom (oko 13% primenjene oralne doze).

### Farmakokinetika u specijalnim grupama pacijenata

#### *Starije osobe*

Zdravi stariji ispitanici (65 godina ili stariji) imali su smanjeni klirens sildenafilu, što je kao posledicu imalo povećanje koncentracije sildenafilu i njegovog aktivnog N-demetil metabolita za otprilike 90% u poređenju sa zdravim mladim ispitanicima (18-45 godina). Usled razlike u vezivanju za proteine plazme u zavisnosti od godina starosti, odgovarajuće povećanje koncentracije slobodnog sildenafilu u plazmi bilo je oko 40%.

#### *Insuficijencija bubrega*

Kod dobrovoljaca sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina=30-80 mL/min), farmakokinetika sildenafilu nije bila promenjena posle primene jedne oralne doze od 50 mg. Srednje vrednosti PIK i  $C_{max}$  za N-demetilovani metabolit povećane su za 126%, odnosno 73%, u poređenju sa vrednostima istih parametara kod dobrovoljaca odgovarajuće starosti, ali bez bubrežne insuficijencije. Ipak, usled velikih interindividualnih varijacija, ove razlike nisu bile statistički značajne. Kod dobrovoljaca sa teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/lmin), 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 odgovarajuće starosti, ali bez bubrežne insuficijencije. Pored toga, vrednosti za PIK i  $C_{\max}$  N-demetilovanog metabolita bile su značajno povećane, za 79%, odnosno 200%.

#### *Insuficijencija jetre*

Kod pacijenata sa blagom i umerenom cirozom jetre (*Child-Pugh A i B*), klirens sildenafil bio je smanjen, što je dovelo do povećanja vrednosti PIK za 84%, a  $C_{\max}$  za 47% u poređenju sa dobrovoljcima odgovarajuće starosti, ali bez insuficijencije jetre. Farmakokinetika sildenafil kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre nije izučavana.

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

Pretklinički podaci zasnovani na konvencionalnim ispitivanjima farmakologije bezbednosti, toksičnosti posle ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti nisu ukazali na postojanje posebne opasnosti od primene leka kod ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### *Jezgro film tablete:*

- laktoza, monohidrat;
- celuloza, mikrokristalna;
- hidroksipropilceluloza;
- kroskarmeloza-natrijum;
- natrijum stearilfumarat;
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

#### *Film (obloga) tablete:*

- Opadry II blue
- hipromeloza 15cp;
- polidekstroza;
- titan-dioksid (E171);
- talk;
- maltodekstrin;
- FD&C Blue 2/ Indigo carmine aluminium lake;
- trigliceridi, srednje dužine lanca;
- Ponceau 4R aluminium lake;
- Opadry fx silver
- Karboksimetilceluloza-natrijum;
- maltodekstrin;
- dekstroza, monohidrat;
- kalijum-aluminijum-silikat/titan-dioksid pigment;
- lecitin (soja).

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina.

#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage, bez posebnih temperaturnih naznaka.

#### **6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

Unutrašnje pakovanje je blister PVC/PVdC//Al u kome se nalazi 1; 2; 4 ili 8 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 1 film tabletom jačine 100 mg i Uputstvo za lek.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 2 film tablete jačine 100 mg i Uputstvo za lek

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

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 8 film tableta 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**

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put b.b., Vršac

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

515-01-03115-18-001 Sildenafil, film tableta, 1 x (100mg)

515-01-03116-18-001 Sildenafil, film tableta, 2 x (100mg)

515-01-03117-18-001 Sildenafil, film tableta, 4 x (100mg)

515-01-03118-18-001 Sildenafil, film tableta, 8 x (100mg)

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

22.05.2019.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Maj, 2019.