

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ernafil[®], film tablete, 50 mg
Ernafil[®], film tablete, 100 mg

INN: sildenafil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ernafil, 50 mg, film tablete:

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

Ernafil, 100 mg, film tablete:

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ernafil, 50 mg, film tablete

Film tablete plave boje, bikonveksne, oblika elipse, dimenzija 13,0 x 6,5 mm na jednoj strani tablete je utisnuta oznaka "SL50".

Ernafil, 100 mg, film tablete

Film tablete plave boje, bikonveksne, oblika elipse, dimenzija 17,0 x 8,5 mm na jednoj strani tablete je utisnuta oznaka "SL100".

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Da bi lek Ernafil bio efikasan, potrebna je seksualna stimulacija.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Primena kod odraslih osoba

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

Preporučena doza leka iznosi 50 mg, i uzima se po potrebi približno jedan sat pre seksualne aktivnosti. Doza leka se, na osnovu podataka o efikasnosti i tolerancije, može povećati na 100 mg ili smanjiti na 25 mg. Maksimalna preporučena doza leka iznosi 100 mg, a maksimalna preporučena učestalost uzimanja leka je jednom dnevno. Ako se lek Ernafil uzima sa hranom, početak delovanja može biti odložen u poređenju sa uzimanjem leka natašte (videti odeljak 5.2).

Posebne populacije

Stariji pacijenti

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

Oštećenje funkcije bubrega

Preporuke za doziranje opisane u delu „Primena kod odraslih osoba” 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 (vrednost klirensa kreatinina < 30 mL/min) potrebno je razmotriti primenu leka u dozi od 25 mg. Na osnovu efikasnosti i toleranciji, doza se može povećati na 50 mg, odnosno, 100 mg prema potrebi.

Oštećenje funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija

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

Primena kod pacijenata koji uzimaju druge lekove

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

Da bi se kod pacijenata koji su na terapiji alfa blokatorima, mogućnost razvoja posturalne hipotenzije svela na najmanju moguću meru, pacijente treba stabilizovati na terapiji alfa blokatorima pre započinjanja primene sildenafilila. Osim toga, treba razmotriti primenu početne 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 na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

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

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

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

Lek Ernafil je kontraindikovan kod pacijenta kod kojih se javio gubitak vida na jednom oku kao posledica

nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije (engl. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* – NAION), bez obzira na to da li je taj događaj bio povezan sa prethodnom primenom PDE5 inhibitora ili ne (videti odeljak 4.4).

Bezbednost sildenafilu nije ispitivana kod sledećih podgrupa pacijenata i zbog toga je njegova primena kontraindikovana: pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre, pacijenti sa hipotenzijom (krvni pritisak < 90/50 mmHg), pacijenti koji su nedavno imali moždani udar ili infarkt miokarda, kao i oni sa naslednim degenerativnim oboljenjima retine kao što je *retinitis pigmentosa* (mali broj ovih pacijenata ima genetske poremećaje retinalnih fosfodiesteraza).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pre nego što se uzme u obzir farmakološka terapija, treba sprovesti lekarski pregled i razmotriti medicinsku anamnezu i uraditi fizikalni pregled radi postavljanja dijagnoze erektilne disfunkcije i utvrđivanja potencijalnih uzroka.

Kardiovaskularni faktori rizika

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

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

U postmarketiškom praćenju zabeleženi su ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, nestabilnu anginu, iznenadnu srčanu smrt, ventrikularne aritmije, cerebrovaskularnu hemoragiju, tranzitorni ishemijski napad (engl. *Transient ischaemic attack* - TIA), hipertenziju i hipotenziju vremenski povezani sa primenom sildenafilu. Većina ovih pacijenata, ali ne svi, imali su već postojeće kardiovaskularne faktore rizika. Zabeleženo je da se veliki broj ovih događaja javio tokom ili neposredno nakon seksualnog odnosa, a mali broj se javio nakon primene sildenafilu bez seksualne aktivnosti. Nije moguće utvrditi da li su ovi događaji direktno povezani sa ovim ili sa nekim drugim faktorima.

Prijapizam

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

Tokom postmarketinške primene sildenafilu prijavljeni su produžena erekcija i prijavizam. 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 erekcije.

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

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

Uticaj na vid

Slučajevi poremećaja vida prijavljeni su spontano prilikom istovremene primene sildenafili 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 sildenafili i drugih PDE5 inhibitora (videti odeljak 4.8). Pacijente treba savetovati da u slučaju bilo kakvog iznenadnog poremećaja vida, prestanu sa uzimanjem leka Ernafil i odmah zatraže savet lekara (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena sa ritonaviro

Ne preporučuje se istovremena primena sildenafili sa ritonaviro (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena sa alfa blokatorima

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

Uticaj na krvarenje

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

Žene

Lek Ernafil nije indikovano za primenu kod žena.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Ernafil sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne treba da koriste ovaj lek.

Lek Ernafil sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma u jednoj film tableti, tako da je suštinski "bez natrijuma".

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj drugih lekova na sildenafili

In vitro ispitivanja

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

In vivo ispitivanja

Populacione farmakokinetičke analize podataka iz kliničkih istraživanja ukazale su na smanjenje klirensa sildenafili kada se lek primenjuje istovremeno sa CYP3A4 inhibitorima (kao što su ketokonazol, eritromicin, cimetidin). Iako kod ovih pacijenata nije primećeno povećanje incidence neželjenih dejstava, kada se sildenafili primenjuje istovremeno sa CYP3A4 inhibitorima, treba razmotriti početnu dozu sildenafili od 25 mg.

Istovremena primena inhibitora HIV proteaze, ritonavira, koji je veoma snažan inhibitor P450, u

stanju ravnoteže (500 mg dva puta dnevno) sa sildenafilom (100 mg u jednoj dozi) dovela je do povećanja vrednosti C_{max} sildenafilu za 300% (4 puta) i povećanja vrednosti PIK za 1000% (11 puta) sildenafilu u plazmi. Za 24 sata koncentracija sildenafilu u plazmi bila je i dalje približno 200 nanograma/mL, u poređenju sa približno 5 nanograma/mL kada se primenjuje samo sildenafil. Ovo je u skladu sa izraženim dejstvom ritonavira na širok spektar P450 supstrata. Sildenafil nema uticaja na farmakokinetiku ritonavira. Na osnovu ovih farmakokinetičkih rezultata ne savetuje se istovremena primena sildenafilu sa ritonavirrom (videti odeljak 4.4), pa u svakom slučaju maksimalna doza sildenafilu ni pod kakvim okolnostima ne sme biti veća od 25 mg unutar 48 sati.

Istovremena primena inhibitora HIV proteaze, sakvinavira, inhibitora CYP3A4, u stanju ravnoteže (1200 mg tri puta dnevno) sa sildenafilom (100 mg u jednoj dozi) dovela je do povećanja C_{max} sildenafilu za 140% i povećanja PIK sildenafilu za 210%. Sildenafil nema uticaja na farmakokinetiku sakvinavira (videti odeljak 4.2). Može se očekivati da jači CYP3A4 inhibitori, kao što su ketokonazol i itrakonazol, imaju jača dejstva.

Kada se pojedinačna doza sildenafilu od 100 mg primeni zajedno sa eritromicinom, umerenim CYP3A4 inhibitorom, u stanju ravnoteže (500 mg dva puta dnevno tokom 5 dana), uočeno je 182%-tno povećanje sistemske izloženosti sildenafilu (PIK). Kod normalno zdravih dobrovoljaca muškog pola, nije bilo znakova uticaja azitromicina (500 mg dnevno tokom 3 dana) na vrednosti PIK, C_{max} , t_{max} , konstantu brzine eliminacije, ili naknadnog poluvremena eliminacije sildenafilu i njegovog osnovnog metabolita u cirkulaciji. Cimetidin (800 mg), inhibitor citohroma P450 i nespecifični inhibitor CYP3A4, prouzrokovao je povećanje koncentracije sildenafilu u plazmi za 56%, kada se primenjivao istovremeno sa sildenafilom (50 mg), kod zdravih dobrovoljaca.

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

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

Iako nisu sprovedene specifične studije interakcije za sve lekove, populaciona farmakokinetička analiza je pokazala da nema uticaja na farmakokinetiku sildenafilu kada se istovremeno sa njim primenjuju sledeće grupe lekova: inhibitori CYP2C9 (kao što su tolbutamid, varfarin, fenitoin), inhibitori CYP2D6 (kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina, triciklični antidepresivi), tiazidi i slični diuretici, diuretici Henleove petlje i diuretici koji štede kalijum, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, blokatori kalcijumskih kanala, beta-adrenergički antagonisti ili induktori metabolizama CYP450 (kao što su rifampicin i barbiturati). U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima muškog pola, istovremena primena antagonista endotelina, bosentana (induktor CYP3A4 [umereni], CYP2C9 i verovatno CYP2C19), u stanju ravnoteže (125 mg dva puta dnevno) sa sildenafilom u stanju ravnoteže (80 mg tri puta na dan), rezultirala je smanjenjem PIK sildenafilu za 62,6%, odnosno smanjenjem C_{max} sildenafilu za 55,4%. Zbog toga se kod istovremene primene jakih CYP3A4 induktora, kao što je rifampin, očekuju veća smanjenja koncentracije sildenafilu u plazmi.

Nikorandil je hibridni lek sa svojstvima aktivatora kalijumovih kanala i nitrata. Zbog nitratne komponente u njegovom sastavu, on ima potencijal za ozbiljne interakcije sa sildenafilom.

Uticaj sildenafilu na druge lekove

In vitro ispitivanja

Sildenafil je slab inhibitor izoformi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 citohroma P450 ($IC_{50} > 150$ mikromola). Utvrđena maksimalna koncentracija sildenafilu u plazmi je približno 1 mikromol nakon preporučenih doza i ne očekuje se da će lek Ernafil izmeniti klirens supstrata ovih izoenzima. Nema podataka o interakciji sildenafilu i nespecifičnih inhibitora fosfodiesteraze kao što su teofilin ili dipiridamol.

In vivo ispitivanja

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

Riociguat:

Prekliničke studije pokazale su aditivan učinak na sniženje sistemskog krvnog pritiska, kada su se primjenjivali inhibitori PDE5 u kombinaciji sa riociguatom. U kliničkim ispitivanjima se pokazalo da riociguat pojačava hipotenzivno dejstvo inhibitora PDE5. Nije bilo dokaza povoljnog kliničkog delovanja ove kombinacije u ispitivanoj populaciji. Istovremena primena riociguata sa inhibitorima PDE5, uključujući sildenafil, je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

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

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

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

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

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

Analiza ukupnih podataka za sledeće grupe antihipertenzivnih lekova: diuretici, beta blokatori, ACE inhibitori, angiotenzin II antagonisti, antihipertenzivni lekovi (vazodilatatori i oni sa centralnim delovanjem), blokatori adrenergičkih neurona, blokatori kalcijumovih kanala i blokatori alfa adrenoceptora, nije pokazana razlika u profilu neželjenih dejstva kod pacijenta koji su uzimali sildenafil, u poređenju sa placebo. U specifičnoj studiji interakcije u kojoj je sildenafil (100 mg) primenjen istovremeno sa amlodipinom, kod pacijenta sa hipertenzijom, 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 zapažena kada se sildenafil primenjuje samostalno kod zdravih dobrovoljaca (videti odeljak 5.1).

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

Kod zdravih dobrovoljaca muškog pola, sildenafil je u stanju ravnoteže (80 mg tri puta na dan) izazvao povećanje PIK bosentana od 49,8% i povećanje C_{max} bosentana od 42% (125 mg dva puta na dan).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Lek Ernafil nije indikovano za primenu kod žena.

Nisu sprovedena odgovarajuća i dobro kontrolisana ispitivanja kod trudnica ili dojilja. Nakon oralne primene sildenafil, u reproduktivnim studijama na pacovima i kunićima nisu otkrivena relevantna neželjena dejstva.

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu rađene studije o uticaju leka na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Pošto su u kliničkim istraživanjima sa sildenafilom zabeležene vrtoglavice i promene vida, pacijenti bi trebalo da procene kako reaguju na lek Ernafil pre upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil leka sildenafil zasnovan je na podacima dobijenim iz 74 dvostruko slepe placebom kontrolisane kliničke studije sprovedene kod 9570 pacijenta.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata koji su primali sildenafil bile su glavobolja, naleti crvenila, dispepsija, nazalna kongestija, vrtoglavica, mučnina, naleti vrućine, poremećaji vida, cijanopsija i zamućen vid.

Neželjena dejstva iz postmarketinškog praćenja prikupljena su u periodu procenjenom dužem od 10 godina. S obzirom na to da nisu sva neželjena dejstva prijavljena, njihova učestalost se ne može sa sigurnošću odrediti.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U donjoj tabeli navode se sve medicinski značajne neželjene reakcije, koje su u kliničkim ispitivanjima zabeležene sa učestalošću većom nego nakon primene placeba, prema klasi sistema organa 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 $< 1/1000$)).

Dodatno, učestalost klinički značajnih neželjenih reakcija zabeleženih tokom postmarketinškog praćenja je navedena kao nepoznata. U okviru svake grupe po učestalosti neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

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

Klasa sistema organa	Veoma često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
Infekcije i infestacije			Rinitis	
Poremećaji imunskog sistema			Preosetljivost	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Vrtoglavica	Somnolencija, Hipoestezija	Cerebrovaskularni dogadjaj, Tranzitorni ishemijski napad, Konvulzije*, Ponovljene konvulzije*,

				Sinkopa
Poremećaji oka		Poremećaj percepcije boja **, Poremećaji vida, Zamućen vid	Poremećaji lakrimacije ***, Bol u oku, Fotofobija, Fotopsija, Okularna hiperemija, Osećaj pojačanog svetla u vidnom polju, Konjunktivitis	Nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija (NAION) *, Okluzija krvnih sudova retine *, Hemoragija retine, Arteriosklerotična retinopatija, Retinalni poremećaj, Glaukom, Defekt vidnog polja, Diplopija, Smanjena oštrina vida, Miopija, Astenopija, Plutajuće čestice u staklastom telu, Poremećaj dužice, Midrijaza, Svetlosne aureole, Edem oka, Oticanje oka, Poremećaj oka, Konjunktivalna hiperemija, Iritacija oka, Neuobičajen osećaj u oku, Edem kapka, Diskoloracija sklere
Poremećaji uha i labirinta			Vertigo, Tinitus	Gubitak sluha

Kardiološki poremećaji			Tahikardija Palpitacije	Iznenadna srčana smrt *, Infarkt miokarda, Ventrikularne aritmije *, Atrijalna fibrilacija, Nestabilna angina
Vaskularni poremećaji		Naleti crvenila, naleti vrućine	Hipertenzija, Hipotenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Nazalna kongestija	Epistaksa, Kongestija sinusa	Stezanje u grlu, Nazalni edem, Suva sluzokoža nosa
Gastrointestinalni poremećaji		Mučnina, Dispepsija	Gastro-ezofagealna refluksna bolest, Povraćanje, Bol u gornjem delu abdomena, Suva usta	Oralna hipoestezija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip	<i>Steven-Johnson-ov sindrom (SJS)*</i> , Toksična epidermalna nekroliza (TEN)*
Poremećaji mišićno-skeletnog sistema i vezivnog tkiva			Mijalgija, Bol u ekstremitetima	
Poremećaj bubrega i urinarnog sistema			Hematurija	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				Krvarenje iz penisa, Priapizam*, Hemospermija, Produžena erekcija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			Bol u grudima, Slabost, Osećaj vrućine	Razdražljivost
Ispitivanja			Ubrzan rad srca	

*Prijavljeni isključivo nakon stavljanja leka u promet.

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

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

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

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

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

Fiziološki mehanizam, koji je odgovoran za erekciju penisa, uključuje oslobađanje azotnog oksida (NO) u kavernožnim telima tokom seksualne stimulacije. Azotni oksid zatim aktivira enzim guanilat ciklazu, koja dovodi do povećanja koncentracije cikličnog guanozin monofosfata (cGMP), i tako dovodi do relaksacije glatkih mišića u kavernožnim telima 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. On nema direktno relaksantno dejstvo na izolovano kavernožno telo, ali snažno potencira relaksantno dejstvo NO na ovo tkivo. Kada se aktivira put NO/cGMP, što se događa uz seksualnu stimulaciju, inhibicija PDE5 sildenafilom rezultira povećanim vrednostima cGMP u kavernožnim telima. Zbog toga je neophodna seksualna stimulacija kako bi sildenafil ispoljio željeno farmakološko dejstvo.

Farmakodinamsko dejstvo

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je sildenafil selektivan za PDE5, koji je uključen u proces erekcije. Njegovo dejstvo je snažnije na PDE5 nego na ostale fosfodiesteraze. Posедуje 10 puta veću selektivnost za PDE5 nego za PDE6, koja učestvuje u procesima fototransdukcije u retini. Pri maksimalno preporučenim dozama, selektivnost je 80 puta veća u odnosu na PDE1 i više od 700 puta veća nego za PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. Posebno treba naglasiti da sildenafil ima preko 4000 puta veću selektivnost za PDE5 nego za PDE3, cAMP specifičnoj izoformi fosfodiesteraze, uključenoj u

kontroli srčanih kontrakcija.

Klinička efikasnost i bezbednost

Dve kliničke studije su bile posebno dizajnirane kako bi se procenio vremenski okvir u kome sildenafil može da izazove erekciju kao odgovor na seksualnu stimulaciju. U studiji pomoću penilne pletizmografije (RigiScan) kod pacijenata u stanju gladovanja, prosečno vreme za postizanje erekcije od 60% rigidnosti (dovoljne za seksualni odnos), nakon uzimanja sildenafilila bilo je 25 minuta (u opsegu 12- 37 minuta). U posebnoj RigiScan studiji, sildenafil je mogao da izazove erekciju kao odgovor na seksualnu stimulaciju 4-5 sati nakon doziranja.

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

U studiji hemodinamskog dejstva pojedinačne oralne doze od 100 mg sildenafilila kod 14 pacijenata sa ozbiljnim oboljenjem koronarne arterije (engl. *Coronary Artery Disease* -CAD) (> 70% stenozе bar jedne koronarne arterije), srednji sistolni i dijastolni krvni pritisak u mirovanju bili su smanjeni za 7% odnosno 6% u odnosu na početne vrednosti.

Srednja vrednost sistolnog krvnog pritiska u plućnoj arteriji bila je smanjena za 9%. Sildenafil nije uticao na namnutni volumen srca i nije smanjivao protok krvi kroz stenozirane koronarne arterije.

U dvostruko slepom, placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju stresa izazvanog fizičkom aktivnošću, praćeno je 144 pacijenata sa erektilnom disfunkcijom i hroničnom stabilnom anginom pektoris, koji su redovno uzimali lekove za terapiju angine (izuzev nitrata). Nisu uočene klinički značajne razlike između sildenafilila i placeba u vremenu do prestanka anginoznog napada.

Kod nekih ispitanika otkrivene su blage i prolazne razlike u raspoznavanju boja (plava/zelena) pomoću *Farnsworth-Munsell* testa sa 100 nijansi, sat vremena nakon primene doze od 100 mg, bez vidljivih efekata dva sata nakon primene leka. Pretpostavlja se da je mehanizam ove promene u razlikovanju boja povezan je sa inhibicijom PDE6, koja je uključena u kaskadu fototransdukcije u retini. Sildenafil nema uticaja na oštrinu vida niti na kontrastnu senzitivnost. U placebo-kontrolisanom ispitivanju sa malim brojem pacijenata (n=9) sa dokazanom ranom makularnom degeneracijom povezanom sa starenjem, nakon primene pojedinačne doze sildenafilila od 100 mg nisu uočene značajne promene u sprovedenim testovima za ispitivanje vida: (oštrina vida, *Amsler*-ova rešetka (test za ispitivanje oštrine vida), *Colour discrimination simulated traffic light* (za raspoznavanje boja simulacijom semafora), *Humphrey* perimetrija (za merenje širine vidnog polja) i fotostres test).

Kod zdravih dobrovoljaca, nakon primene pojedinačne doze sildenafilila od 100 mg, nije uočen uticaj na pokretljivost ili morfologiju spermatozoida (videti odeljak 4.6).

Ostali podaci iz kliničkih studija

U kliničkim studijama sildenafil je bio primenjen kod više od 8000 pacijenta starosti 19-87 godina. Bile su zastupljene sledeće grupe pacijenata: starije osobe (19,9%), pacijenti sa hipertenzijom (30,9%), dijabetes melitusom (20,3%), ishemijskom bolesti 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 dobro predstavljene ili su bile isključene iz kliničkih ispitivanja:

pacijenti sa hirurškom intervencijom na karlici, pacijenti koji su prethodno bili na radioterapiji, pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega i pacijenti sa određenim kardiovaskularnim stanjima (videti odeljak 4.3).

U studijama sa primenom fiksnih doza leka, procenat pacijenata kod kojih je primena sildenafilu dovela do poboljšanja njihove erekcije bio je 62% (25 mg), 74% (50 mg) i 82% (100 mg) u poređenju sa 25% kod pacijenta koji su primali placebo. U kontrolisanim kliničkim studijama broj pacijenta koji su prekinuli terapiju sildenafilom bio je mali i približno isti kao u placebo grupi.

Uzimajući u obzir sva istraživanja, procenat pacijenta kod kojih je primena sildenafilu dovela do poboljšanja 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 (transuretralna resekcija prostate) (61%), radikalna prostatektomija (43%), povreda kičmene moždine (83%), depresija (75%). Bezbednost i efikasnost sildenafilu je održana i u dugotrajnim studijama.

Pedijatrijska populacija

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Sildenafilu se brzo resorbuje. Zapažene maksimalne koncentracije u plazmi dostižu se u toku 30 do 120 minuta (medijana 60 minuta) nakon oralne primene leka na prazan želudac. Srednja vrednost apsolutne bioraspodivnosti je 41% (u opsegu 25-63%). Nakon oralne primene sildenafilu, vrednosti PIK i C_{max} rastu proporcionalno sa dozom u preporučenom rasponu doza (25-100 mg).

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

Distribucija

Srednja vrednost volumena distribucije (V_d) u stanju ravnoteže za sildenafilu iznosi 105 L, što ukazuje na distribuciju leka u tkiva. Nakon primene pojedinačne doze od 100 mg, srednja vrednost maksimalne koncentracije sildenafilu u plazmi je približno 440 nanograma/mL (CV 40%). Kako je 96% sildenafilu (i njegov glavni metabolit u cirkulaciji N-desmetil) vezano za proteine u plazmi, stoga je srednja vrednost maksimalne koncentracije slobodnog sildenafilu u plazmi od 18 nanograma/mL (38 nanomola/L). Vezivanje za proteine ne zavisi od ukupne koncentracije leka. Kod zdravih dobrovoljaca koji su dobijali sildenafilu (pojedinačna doza od 100 mg), manje od 0,0002% (prosečno 188 nanograma) primenjene doze bilo je prisutno u ejakulatu 90 minuta nakon doziranja.

Biotransformacija

Sildenafilu 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 fosfodiesteraze sličan kao i sildenafilu i *in vitro* potencijal za PDE5 približno 50% od osnovnog leka. Koncentracije ovog metabolita u plazmi su približno 40% od onih koje su zabeležene za sildenafilu. N-desmetil metabolit se dalje metaboliše, a njegovo terminalno poluvreme eliminacije je otprilike 4 sata.

Eliminacija

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

(približno 13% primenjene oralne doze).

Farmakokinetika kod specijalnih grupa pacijenata

Stariji pacijenti

Kod zdravih dobrovoljaca starije uzrasne dobi (≥ 65 godina) uočene su smanjene vrednosti klirensa 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). Zbog 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 (vrednost klirensa kreatinina = 30 - 80 mL/min), nakon primene pojedinačne doze leka od 50 mg oralnim putem, farmakokinetika sildenafilu nije bila promenjena. Srednja vrednost PIK i C_{max} N-desmetil metabolita povećala se za 126% odnosno 73%, u poređenju sa vrednostima istih parametara kod dobrovoljaca odgovarajuće starosti, ali bez oštećenja funkcije bubrega. Međutim, usled postojanja velikih interindividualnih razlika, uočene razlike nisu statistički značajne. Kod dobrovoljaca sa težim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min), klirens sildenafilu je bio snižen, što je dovelo do srednjeg povećanja vrednosti PIK i C_{max} od 100%, odnosno 88%, u poređenju sa vrednostima istih parametara kod dobrovoljaca iste starosti, ali sa očuvanom funkcijom bubrega. Takođe, došlo je i do značajnog porasta vrednosti PIK (79%) i C_{max} (200%) N-desmetil metabolita.

Insuficijencija jetre

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

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

Film obloga tablete:

Opadry 03F20404 Blue koja sadrži:
hipromeloza 6cP;
titan-dioksid (E 171);
makrogol 6000;

indigo carmine aluminium lake (E132).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Ernafil, 50 mg, film tablete

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

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

Ernafil, 100 mg, film tablete

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

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

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

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

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

Ernafil, 2 x 50 mg, film tablete: 515-01-01513-21-001

Ernafil, 4 x 50 mg, film tablete: 515-01-01515-21-001

Ernafil, 8 x 50 mg, film tablete: 515-01-01516-21-001

Ernafil, 2 x 100 mg, film tablete: 515-01-01518-21-001

Ernafil, 4 x 100 mg, film tablete: 515-01-01520-21-001

Ernafil, 8 x 100 mg, film tablete: 515-01-01521-21-001

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

Datum prve dozvole: 15.01.2014

Datum poslednje obnove dozvole: 01.03.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2022.