

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Dinamico 25 mg tablete za žvakanje  
Dinamico 50 mg tablete za žvakanje  
Dinamico 100 mg tablete za žvakanje

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta za žvakanje sadrži 25 mg, 50 mg ili 100 mg sildenafilila u obliku sildenafilicitrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Dinamico 25 mg tablete za žvakanje  
Jedna tableta sadrži 70,4575 mg laktoze (u obliku hidrata)

Dinamico 50 mg tablete za žvakanje  
Jedna tableta sadrži 140,915 mg laktoza (u obliku hidrata)

Dinamico 100 mg tablete za žvakanje  
Jedna tableta sadrži 281,83 mg laktoze (u obliku hidrata)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za žvakanje.

Tableta za žvakanje je bijela, bikonveksna tableta u obliku trokuta, s urezanom oznakom „25“, „50“ ili „100“ na jednoj strani tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje muškaraca s erektilnom disfunkcijom, odnosno nemogućnošću postizanja ili održavanja penilne erekcije dovoljne za zadovoljavajuću seksualnu aktivnost.

Za djelotvornost sildenafilila neophodna je seksualna stimulacija.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

*Odrasli*

Preporučena doza iznosi 50 mg i uzima se po potrebi, oko jedan sat prije seksualne aktivnosti. Ovisno o djelotvornosti i podnošljivosti doza se može povisiti do 100 mg, ili smanjiti na 25 mg. Najveća preporučena doza je 100 mg. Ne preporučuje se uzimanje više od jedne tablete dnevno.

Dinamico tablete za žvakanje uzimaju se najmanje 1 sat prije jela ili najmanje 2 sata nakon jela.

*Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih osoba.

*Oštećenje funkcije bubrega*

Preporuke za doziranje opisane pod „Odrasli“ odnose se na bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina= 30-80 ml/min).

Budući da je klirens sildenafilu smanjen u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min), potrebno je razmotriti primjenu doze od 25 mg. Na temelju djelotvornosti i podnošljivosti, doza se može postupno povisiti na 50 mg sve do 100 mg prema potrebi.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Budući da je klirens sildenafilu smanjen u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (npr. ciroza), potrebno je razmotriti primjenu doze od 25 mg. Na temelju djelotvornosti i podnošljivosti, doza se može postupno povisiti na 50 mg sve do 100 mg prema potrebi.

#### *Pedijatrijska populacija*

Dinamico nije indiciran za primjenu u osoba mlađih od 18 godina.

#### *Primjena u bolesnika koji uzimaju druge lijekove*

S iznimkom ritonavira, kod kojeg se istodobna primjena sa sildenafilom ne savjetuje (vidjeti dio 4.4), u bolesnika koji se istodobno liječe CYP3A4 inhibitorima potrebno je razmotriti primjenu početne doze od 25 mg (vidjeti dio 4.5).

Kako bi se smanjila mogućnost razvoja posturalne hipotenzije kod bolesnika koji dobivaju terapiju alfa-blokatorima, bolesnici moraju biti stabilizirani uz terapiju alfa-blokatorima prije početka liječenja sildenafilom. Nadalje, potrebno je razmotriti primjenu početne doze sildenafilu od 25 mg (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tabletu treba sažvakati i progutati.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Sukladno poznatim učincima na put dušikovog oksida/cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP) (vidjeti dio 5.1), sildenafil dokazano povećava hipotenzivni učinak nitrata, pa je njegova istodobna primjena s pripravcima koji otpuštaju dušikov oksid (npr. amil nitritom) ili nitratima u bilo kojem obliku kontraindicirana.

Kontraindicirana je istodobna primjena inhibitora PDE5, uključujući sildenafil, sa stimulatorima gvanilat ciklaze kao što je riociguat, jer može dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5)

Lijekove za liječenje erektilne disfunkcije, uključujući sildenafil, ne smiju koristiti muškarci kojima nije preporučena spolna aktivnost (npr. bolesnici s teškim kardiovaskularnim poremećajima kao npr. nestabilnom anginom ili teško zatajenje srca).

Dinamico je kontraindiciran u bolesnika koji su izgubili vid na jednom oku zbog nearterijske prednje ishemičke optičke neuropatije (NAION, eng. *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*), bez obzira da li je ta epizoda povezana ili nije s prethodnom izloženošću PDE5 inhibitoru (vidjeti dio 4.4).

Sigurnost primjene sildenafilu na sljedećim podskupinama bolesnika nije ispitana, pa je njegova primjena u njih kontraindicirana: teški oštećenje funkcije jetre, hipotenzija (krvni tlak <90/50 mmHg), nedavna povijest moždanog udara ili infarkta miokarda i poznati nasljedni degenerativni poremećaji retine kao što je *retinitis pigmentosa* (manji broj ovih bolesnika ima genetske poremećaje fosfodiesteraze retine).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Za uspostavljanje dijagnoze erektilne disfunkcije i utvrđivanje njenih potencijalnih uzroka, prije razmatranja farmakološkog liječenja potrebno je uzeti anamnestičke podatke i obaviti liječnički pregled.

##### Čimbenici kardiovaskularnog rizika

Prije početka bilo kojeg liječenja erektilne disfunkcije, liječnici moraju uzeti u obzir kardiovaskularni status svojih bolesnika jer postoji određeni stupanj rizika za srce koji je povezan sa spolnom aktivnošću. Sildenafil ima vazodilatatorna svojstva, što rezultira blagim i prolaznim sniženjem krvnog tlaka (vidjeti dio 5.1). Prije propisivanja sildenafilu, liječnici moraju brižljivo razmotriti mogu li takvi vazodilatatorni učinci štetno utjecati na njihove bolesnike s određenim primarnim bolestima, osobito u kombinaciji sa spolnom aktivnošću. Bolesnici s povećanom osjetljivošću na vazodilatatore obuhvaćaju one s opstrukcijom izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. aortna stenoza, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija) ili bolesnike s rijetkim sindromom multiple sustavne atrofije koja se manifestira teškim poremećajem autonomne kontrole krvnog tlaka.

Sildenafil potiče hipotenzivni učinak nitrata (vidjeti dio 4.3).

Ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, nestabilnu anginu, iznenadnu srčanu smrt, ventrikularnu aritmiju, cerebrovaskularno krvarenje, tranzitornu ishemijsku ataku, hipertenziju i hipotenziju bili su prijavljeni u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, kao vremenski povezani s primjenom sildenafilu. Većina, ali ne svi od ovih bolesnika, imala je već od ranije prisutne kardiovaskularne čimbenike rizika. Za mnoge događaje je prijavljeno da su nastupili za vrijeme ili ubrzo nakon spolnog odnosa, a za nekolicinu da su nastali ubrzo nakon primjene sildenafilu bez spolne aktivnosti. Nije moguće odrediti jesu li ti događaji povezani direktno s tim ili s drugim čimbenicima.

##### Prijapizam

Lijekove za liječenje erektilne disfunkcije, uključujući sildenafil, treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s anatomskom deformacijom penisa (kao što su angulacija, kavernoza fibroza ili Peyronieova bolest) ili u bolesnika sa stanjima koja bi mogla izazvati prijavizam (kao npr. anemija srpastih stanica, multipli mijelom ili leukemija).

Produžene erekcije i prijavizam prijavljeni su prilikom primjene sildenafilu nakon stavljanja lijeka u promet. U slučaju erekcije koja traje duže od 4 sata, bolesnik treba odmah zatražiti liječničku pomoć. Ako se prijavizam odmah ne liječi, moguće je oštećenje tkiva penisa i trajan gubitak potencije.

Istodobna primjena s drugim inhibitorima PDE5 ili drugim oblicima liječenja erektilne disfunkcije  
Sigurnost primjene i djelotvornost kombinacija sildenafilu s drugim inhibitorima PDE5, s drugim terapijama za plućnu arterijsku hipertenziju (PAH) koje sadrže sildenafil (Revatio) ili s drugim oblicima liječenja erektilne disfunkcije nisu ispitane. Stoga se primjena takvih kombinacija ne preporučuje.

##### Učinci na vid

Slučajevi poremećaja vida prijavljeni su spontano vezano uz uzimanje sildenafilu i drugih PDE5 inhibitora (vidjeti dio 4.8). Slučajevi nearteritične anteriorne ishemijske optičke neuropatije, rijetkog stanja, prijavljeni su spontano i u opservacijskom ispitivanju vezano uz uzimanje sildenafilu i drugih PDE5 inhibitora (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba savjetovati da u slučaju bilo kakvog iznenadnog poremećaja vida prestanu uzimati sildenafil i odmah zatraže savjet liječnika (vidjeti dio 4.3).

##### Istodobna primjena s ritonaviro

Istodobna primjena sildenafilu s ritonaviro se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

##### Istodobna primjena s alfa-blokatorima

Prilikom primjene sildenafilu u bolesnika koji uzimaju alfa blokatore savjetuje se oprez jer istodobna primjena može dovesti do simptomatske hipotenzije u manjeg broja osjetljivih osoba (vidjeti dio 4.5). Do toga će najvjerojatnije doći unutar 4 sata nakon primjene sildenafilu. Kako bi se smanjila mogućnost razvoja posturalne hipotenzije, bolesnici moraju biti hemodinamički stabilni uz liječenje alfa-blokatorom

prije početka liječenja sildenafilom. Potrebno je razmotriti početak liječenja sildenafilom u dozi od 25 mg (vidjeti dio 4.2). Pored toga, liječnici trebaju savjetovati bolesnike što učiniti u slučaju pojave simptoma posturalne hipotenzije.

#### Učinak na krvarenje

Ispitivanja s ljudskim trombocitima pokazuju da sildenafil pojačava antiagregacijski učinak natrijevog nitroprusida *in vitro*. Nema informacija o sigurnosti primjene sildenafilu u bolesnika s poremećajima krvarenja ili aktivnim peptičkim ulkusom. Stoga se sildenafil smije primjenjivati u takvih bolesnika samo nakon pažljive procjene koristi i rizika.

Dinamico tablete za žvakanje sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja laktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek. Dinamico tablete za žvakanje nisu indicirane za primjenu u žena.

#### Žene

Dinamico nije indiciran za primjenu u žena.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Učinak drugih lijekova na sildenafil

*In vitro* ispitivanja:

Na metabolizam sildenafilu uglavnom djeluje citokrom P450 (CYP) izoforme 3A4 (glavni put) i 2C9 (sporedni put). Stoga inhibitori tih izoenzima mogu smanjiti klirens sildenafilu, a induktori tih izoenzima mogu povećati klirens sildenafilu.

*In vivo* ispitivanja:

Populacijska farmakokinetička analiza podataka kliničkih ispitivanja pokazuje smanjenje klirensa sildenafilu ako se rabi istodobno s inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, eritromicinom, cimetidinom). Premda istovremeno uzimanje sildenafilu i inhibitora CYP3A4 nije pokazalo povećanu učestalost štetnih događaja, u tim bi slučajevima početna doza sildenafilu trebala biti 25 mg.

Istodobna primjena ritonavira (inhibitora HIV proteaze), visoko potentnog P450 inhibitora, u stanju dinamičke ravnoteže (500 mg dva puta dnevno) sa sildenafilom (jednokratna doza 100 mg) izazvalo je 300%-tno (četverostruko) povećanje  $C_{max}$  sildenafilu i 1000%-tno (jedanaestostruko) povećanje AUC sildenafilu u plazmi. Nakon 24 sata plazmatske koncentracije sildenafilu i dalje su bile oko 200 ng/ml u odnosu na približno 5 ng/ml kada je primijenjen samo sildenafil. To je u skladu sa značajnim učincima ritonavira na široki raspon lijekova koji su supstrati P450. Sildenafil nije imao nikakav učinak na farmakokinetiku ritonavira. Na osnovu ovih farmakokinetičkih rezultata ne preporučuje se istodobna primjena sildenafilu s ritonavrom (vidjeti dio 4.4), a najviša doza sildenafilu ni u kom slučaju ne smije u roku od 48 sati biti veća od 25 mg.

Istodobna primjena sakvinavira (inhibitora HIV proteaze), CYP3A4 inhibitora, u stanju dinamičke ravnoteže (1200 mg tri puta dnevno) i sildenafilu (jednokratna doza 100 mg) uzrokovalo je 140%-tno povećanje  $C_{max}$  sildenafilu i 210%-tno povećanje AUC sildenafilu. Sildenafil nije imao nikakav učinak na farmakokinetiku sakvinavira (vidjeti dio 4.2). Kod jačih inhibitora CYP3A4 kao što je ketokonazol i itrakonazol očekuju se jači učinci.

Jednokratna doza sildenafilu od 100 mg s eritromicinom, specifičnim CYP3A4 inhibitorom, u stanju dinamičke ravnoteže (500 mg dvaput dnevno tijekom 5 dana) proizvela je 182%-tno povećanje AUC sildenafilu. U zdravih dobrovoljaca nije bilo dokaza o učinku azitromicina (500 mg dnevno tijekom 3 dana) na AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , konstantu brzine eliminacije ili poluvijek eliminacije sildenafilu ili glavnog cirkulirajućeg metabolita. Cimetidin (800 mg), inhibitor citokroma P450 i nespecifični CYP3A4 inhibitor, prouzročio je 56%-tno povećanje plazmatskih koncentracija istovremeno primijenjenog sildenafilu (50 mg) u zdravih dobrovoljaca.

Sok od grejpa kao slabi inhibitor metabolizma CYP3A4 može izazvati umjereno povećanje plazmatskih koncentracija sildenafilu.

Jednokratne doze antacida (magnezijev hidroksid/aluminijev hidroksid) nisu utjecale na bioraspoloživost sildenafilu.

Unatoč činjenici da nisu provedena ispitivanja specifičnih interakcija sa svim lijekovima, populacijska farmakokinetička analiza nije otkrila nikakav učinak istodobno primijenjenih lijekova na farmakokinetiku sildenafilu kada su bili klasificirani kao inhibitori CYP2C9 (kao npr. tolbutamid, varfarin, fenitoin), inhibitori CYP2D6 (kao npr. selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, triciklički antidepresivi), tiazid i srodni diuretici, diuretici Henleove petlje i diuretici koji štede kalij, inhibitori enzima konverzije angiotenzina, blokatori kalcijevih kanala, beta-adrenergički antagonisti ili induktori metabolizma CYP450 (npr. rifampicin, barbiturati).

U ispitivanju sa zdravim muškim dobrovoljcima, istodobna primjena antagonista endotelina, bosentana (induktor CYP3A4 (umjereni), CYP2C9 i moguće CYP2C19), u stanju dinamičke ravnoteže (125 mg dva puta dnevno) sa sildenafilom u stanju dinamičke ravnoteže (80 mg tri puta dnevno), rezultirala je 62,6 %-tnim smanjenjem AUC, odnosno 55,4 %-tnim smanjenjem  $C_{max}$  sildenafilu. Zbog toga se kod istodobne primjene jakih CYP3A4 induktora, kao što je rifampicin, očekuju veća smanjenja koncentracije sildenafilu u plazmi.

Nikorandil je hibrid aktivatora kanala kalija i nitrata. S obzirom na sadržaj nitrata postoji mogućnost ozbiljne interakcije sa sildenafilom.

#### Učinci sildenafilu na druge lijekove

##### *In vitro* ispitivanja:

Sildenafil je slabi inhibitor citokroma P450 izoformi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ). S obzirom da je vršna plazmatska koncentracija sildenafilu oko  $1 \mu M$  nakon preporučenih doza, nije vjerojatno da će sildenafil promijeniti klirens lijekova koji se metaboliziraju ovim izoenzimima.

Ne postoje podaci o interakciji sildenafilu i nespecifičnih inhibitora fosfodiesteraze kao što su teofilin ili dipiridamol.

##### *In vivo* ispitivanja:

Sukladno svojim poznatim učincima na put dušikovog oksida/cGMP (vidjeti dio 5.1), sildenafil dokazano pojačava hipotenzivne učinke nitrata, a njegova istovremena primjena s donatorima dušikovog oksida ili nitratima u bilo kojem obliku je stoga kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Riociguat: Pretklinička ispitivanja su pokazala aditivan učinak na snižavanje krvnog tlaka kada se PDE5 inhibitori koriste u kombinaciji s riociguatom. U kliničkim ispitivanjima, riociguat je pokazao da pojačava hipotenzivni učinak PDE5 inhibitora. U ispitivanoj skupini nije dokazan povoljan klinički učinak kombinirane terapije. Istodobna upotreba riciguata s PDE5 inhibitorima, uključujući sildenafil, je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)

Istodobna primjena sildenafilu u bolesnika koji uzimaju alfa-blokator može dovesti do simptomatske hipotenzije u manjeg broja osjetljivih osoba. Najvjerojatnije je da će se to dogoditi unutar 4 sata od uzimanja sildenafilu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Istodobna primjena sildenafilu i alfa blokatora može dovesti do simptomatske hipotenzije u nekolicine osjetljivih bolesnika, a najčešće se to dogodi unutar 4 sata od primijene doze (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4). U tri specifična ispitivanja interakcije lijekova, alfa blokator doksazosin (4 i 8 mg) i sildenafil (25, 50, 100 mg) primijenjeni su istodobno u bolesnika s benignom hiperplazijom prostate stabiliziranim primjenom doksazosina. U ispitivanoj populaciji zabilježena su dodatna prosječna sniženja krvnog tlaka u ležećem položaju od 7/7 mmHg, 9/5 mmHg i 8/4 mmHg, kao i prosječna sniženja krvnog tlaka u stojećem položaju od 6/6 mmHg, 11/4 mmHg i 4/5 mmHg. Kada su sildenafil i doksazosin primijenjeni

istodobno u bolesnika stabiliziranih na terapiji doksazosinom, pojava simptomatske posturalne hipotenzije rijetko je prijavljena. Uočene su omaglice i ošamućenost, ali ne i sinkopa.

Nisu zabilježene značajne interakcije kod istodobne primjene sildenafil (50 mg) s tolbutamidom (250 mg) ili varfarinom (40 mg) lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) nije poticao produljenje vremena krvarenja uzrokovanog acetilsalicilatnom kiselinom (150 mg).

U zdravih dobrovoljaca sa srednjom najvišom koncentracijom alkohola u krvi od 80 mg/dl sildenafil (50 mg) nije poticao hipotenzivni učinak alkohola.

Prikupljeni podaci o sljedećim skupinama antihipertenzivnih lijekova: diureticima, beta-blokatorima, ACE inhibitorima, antagonistima angiotenzina II, antihipertenzivima (vazodilatator s djelovanjem na CNS), blokatorima adrenergičnih neurona, blokatorima kalcijevih kanala i alfa-adrenergičkim blokatorima, nisu pokazali nikakvu razliku u profilu nuspojava u bolesnika koji su uzimali sildenafil u odnosu na placebo. U specifičnom ispitivanju interakcija, u kojoj je sildenafil (100 mg) bio primijenjen istovremeno s amlodipinom u hipertenzivnih bolesnika, došlo je do dodatnog sniženja sistoličkog krvnog tlaka od 8 mmHg. Odgovarajuće dodatno sniženje dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju bilo je 7 mmHg. Ova dodatna sniženja krvnog tlaka bila su po jačini slična onima koja su zabilježena kad je sildenafil bio primjenjivan kod zdravih dobrovoljaca kao monoterapija (vidjeti dio 5.1).

Sildenafil (100 mg) nije utjecao na farmakokinetiku inhibitora HIV proteaze, sakvinavira i ritonavira, koji su supstrati enzima CYP3A4, u stanju dinamičke ravnoteže.

U zdravih muških dobrovoljaca, sildenafil je u stanju dinamičke ravnoteže (80 mg tri puta dnevno) rezultirao 49,8 %-tnim povećanjem AUC bosentana i 42 %-tnim povećanjem  $C_{max}$  bosentana (125 mg dva puta dnevno).

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

Dinamico nije indiciran za primjenu u žena.

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica ili dojilja.

Ispitivanja utjecaja sildenafil na reproduktivnu sposobnost štakora i zečeva nakon oralne primjene sildenafil nisu pokazala značajne štetne učinke.

Nije bilo učinka na motilitet ili morfologiju spermija nakon jedne peroralne doze od 100 mg sildenafil kod zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 5.1).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju sildenafil na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Budući da su omaglica i poremećaj vida zabilježeni u kliničkim ispitivanjima sa sildenafilom, bolesnici moraju biti svjesni kako reagiraju na Dinamico prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Profil sigurnosti sildenafil temelji se na podacima dobivenim na 9570 bolesnika u 74 dvostruko-slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja. Najčešće zabilježene nuspojave u kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih sildenafilom bile su glavobolja, crvenilo uz osjećaj vrućine, dispepsija, kongestija nosa, omaglica, mučnina, navale vrućine, poremećaji vida, cijanopsija i zamagljen vid.

Nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet prikupljane su u razdoblju procijenjenom na >10 godina. S obzirom da sve nuspojave nisu prijavljene nositelju odobrenja i nisu uključene u bazu podataka o sigurnosti primjene lijeka, učestalost tih nuspojava nije moguće pouzdano odrediti.

#### Tablični prikaz nuspojava

U donjoj tablici navedene su sve medicinski značajne nuspojave koje su se javile u kliničkim ispitivanjima s incidencijom većom nego kod placeba, razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti (vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )).

Pored toga, učestalost medicinski značajnih nuspojava zabilježenih nakon stavljanja lijeka u promet uključena je kao nepoznato.

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1. Medicinski značajne nuspojave zabilježene s incidencijom većom od placeba u kontroliranim kliničkim ispitivanjima i medicinski značajne nuspojave zabilježene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet**

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave
<b>Infekcije i infestacije</b>	
Manje često	Rinitis
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Manje često	Preosjetljivost
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Vrlo često	Glavobolja
Često	Omaglica
Manje često	Somnolencija, hipoestezija
Rijetko	Cerebrovaskularni inzult, tranzitorna ishemijska ataka, napadaji*, ponavljanje napadaja*, sinkopa
<b>Poremećaji oka</b>	
Često	Vizualni poremećaj percepcije boja**, poremećaji vida, zamagljen vid
Manje često	Poremećaji suženja***, bol u oku, fotofobija, fotsipsija, kromatopsija, hiperemija oka, osjećaj svjetline pri gledanju, konjunktivitis
Rijetko	Nearteritična anteriorna ishemijska optička neuropatija (NAION) *, retinalna vaskularna okluzija*, retinalno krvarenje, arteriosklerotska retinopatija, poremećaj mrežnice, glaukom, defekt vidnog polja, diplopija, smanjena oštrina vida, miopija, astenopija, flotirajuće mutnine staklastog tijela, poremećaj šarenice, midrijaza, svjetlosne aureole, edem oka, oticanje oka, poremećaj oka, konjunktivalna hiperemija, iritacija oka, neuobičajeni osjeti u oku, edem kapka, diskoloracija bjeloočnice
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Manje često	Vrtoglavica, tinitus
Rijetko	Gluhoća
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Često	Crvenilo uz osjećaj vrućine, navale vrućine
Manje često	Hipertenzija, hipotenzija
<b>Srčani poremećaji</b>	

Manje često	Palpitacije, tahikardija
Rijetko	Iznenadna kardijalna smrt*, infarkt miokarda, ventrikularna aritmija*, fibrilacija atriya, nestabilna angina
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
Često	Nazalna kongestija
Manje često	Epistaksa, sinusna kongestija
Rijetko	Stezanje u grlu, nazalni edem, suhoća nosne sluznice
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Često	Mučnina, dispepsija
Manje često	Gastroezofagealna refluksna bolest, povraćanje, bol u gornjem dijelu abdomena, suha usta
Rijetko	Oralna hipoestezija
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Manje često	Osip
Rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)*, toksična epidermalna nekroliza (TEN)*
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Manje često	Mialgija, bol u ekstremitetima
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Manje često	Hematurija
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
Rijetko	Penilna hemoragija, priapizam*, hematospermija, produžena erekcija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Manje često	Bol u prsima, umor, osjećaj vrućine
Rijetko	Razdražljivost
<b>Pretrage</b>	
Manje često	Ubrzan rad srca

\* Prijavljeno isključivo nakon stavljanja lijeka u promet

\*\* Vizualni poremećaj percepcije boja: kloropsija, kromatopsija, cijanopsija, eritropsija i ksantopsija

\*\*\* Poremećaji suzenja: suho oko, suzni poremećaji i pojačano suzenje

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9 Predoziranje**

U ispitivanjima s jednokratnim dozama do 800 mg primijenjenim na dobrovoljcima, nuspojave su bile slične onima uočenim pri nižim dozama, međutim stope incidencije i težina bile su povećane. Doze od 200 mg nisu rezultirale povećanom djelotvornošću, već je porasla incidencija nuspojava (glavobolja, crvenilo uz osjećaj vrućine, omaglica, dispepsija, nazalna kongestija, promijenjen vid).

U slučajevima predoziranja po potrebi treba primijeniti standardne suportivne mjere. Ne očekuje se da renalna dijaliza ubrza klirens jer je sildenafil u velikoj mjeri vezan na proteine plazme i urinom se ne eliminira.



## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: urološki preparati; lijekovi koji se primjenjuju kod erektilne disfunkcije, ATK oznaka: G04BE03.

#### Mehanizam djelovanja

Sildenafil je oralna terapija za erektilnu disfunkciju. U prirodnim uvjetima, tj. uz seksualnu stimulaciju, ponovno uspostavlja narušenu erektilnu funkciju povećavajući dotok krvi u penis.

Fiziološki mehanizam odgovoran za erekciju penisa uključuje otpuštanje dušikovog oksida (NO) u korpus kavernoza tijekom seksualne stimulacije. Dušikov oksid zatim aktivira enzim gvanilat ciklazu što rezultira porastom razina cikličnog gvanozin monofosfata (cGMP), što dovodi do relaksacije glatkih mišića u korpus kavernoza omogućavajući dotok krvi.

Sildenafil je jak i selektivan inhibitor cGMP specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) u korpus kavernoza gdje je PDE5 odgovorna za razgradnju cGMP. Sildenafil ima periferno mjesto djelovanja na erekcije. Sildenafil nema izravni relaksirajući učinak na izolirani ljudski korpus kavernoza, ali izrazito pojačava relaksirajući učinak NO na to tkivo. Kada je NO/cGMP put aktiviran, što se događa uz seksualnu stimulaciju, inhibicija PDE5 sildenafilom rezultira povećanim vrijednostima cGMP u korpus kavernoza. Stoga je seksualna stimulacija neophodna kako bi sildenafil proizveo željene korisne farmakološke učinke.

#### Farmakodinamički učinci

*In vitro* ispitivanja pokazala su da je sildenafil selektivan za PDE5 koja je uključena u proces erekcije. Njegov učinak je jači na PDE5 nego na druge poznate fosfodiesteraze. Prisutna je 10 puta veća selektivnost u usporedbi s PDE6 koja je uključena u fototransdukcijski put u mrežnici. Kod maksimalnih preporučenih doza prisutna je 80 puta veća selektivnost u usporedbi s PDE1 te preko 700 puta u usporedbi s PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. Posebno, sildenafil ima preko 4000 puta veću selektivnost za PDE5 u usporedbi s PDE3, cAMP-specifičnoj izoformi fosfodiesteraze uključenoj u kontrolu kontraktilnosti srca.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Dva klinička ispitivanja posebno su dizajnirana kako bi se procijenio vremenski okvir nakon doziranja tijekom kojeg bi sildenafil mogao dovesti do erekcije u odgovoru na seksualnu stimulaciju. Ispitivanjem pomoću penilne pletizmografije (RigiScan) u bolesnika natašte medijan vremena do pojave za one koji su postigli erekciju od 60% rigiditeta (dovoljno za spolni odnos) iznosio je 25 minuta (raspon 12-37 minuta) za sildenafil. U zasebnom RigiScan ispitivanju, sildenafil je još uvijek bio u mogućnosti dovesti do erekcije u odgovoru na seksualnu stimulaciju 4-5 sati nakon doziranja.

Sildenafil uzrokuje blago i prolazno sniženje krvnog tlaka koje u većini slučajeva ne dovodi do kliničkih učinaka. Srednje maksimalno sniženje sistoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju nakon oralnog doziranja sildenafilom od 100 mg iznosilo je 8,4 mmHg. Odgovarajuća promjena dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju iznosila je 5,5 mmHg. Ova sniženja krvnog tlaka su u skladu s vazodilatatornim učincima sildenafilom, vjerojatno zbog povišenih vrijednosti cGMP u glatkim mišićima krvnih žila. Jednokratne oralne doze sildenafilom do 100 mg u zdravih dobrovoljaca nisu dovele do klinički značajnih učinaka na EKG.

U ispitivanju hemodinamičkih učinaka jednokratne oralne doze sildenafilom od 100 mg u 14 bolesnika s teškom bolesti koronarnih arterija (>70% stenoze barem jedne koronarne arterije), srednji sistolički i dijastolički krvni tlak u mirovanju je snižen za 7%, odnosno 6% u usporedbi s početnom vrijednosti. Srednji pulmonalni sistolički krvni tlak snizio se za 9%. Sildenafil nije pokazao učinak na minutni volumen srca te nije narušio protok krvi kroz sužene koronarne arterije.

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju stresa izazvanog vježbanjem procijenjeno je 144 bolesnika s erektilnom disfunkcijom i kroničnom stabilnom anginom koji su redovito uzimali lijekove protiv angine (osim nitrata). Nisu uočene klinički značajne razlike između sildenafilila i placeba u vremenu do popuštanja angine.

Blage i prolazne razlike u raspoznavanju boja (plava/zelena) opažene su u nekih ispitanika uz primjenu Farnsworth-Munsell 100 hue testa 1 sat nakon doze od 100 mg, bez učinaka vidljivih nakon 2 sata poslije primjene doze. Pretpostavljeni mehanizam za ovu promjenu u raspoznavanju boje povezan je s inhibicijom PDE6 koja je uključena u fototransdukcijску kaskadu mrežnice. Sildenafilil nema učinaka na oštrinu vida ili osjetljivost na kontraste. U malom placebo kontroliranom ispitivanju bolesnika s dokumentiranom ranom makularnom degeneracijom povezanom s dobi (n=9), sildenafilil (jednokratna doza, 100 mg) nije prikazao značajne promjene u provedenim testovima vida (oštrina vida, Amslerova mreža, raspoznavanje boja simulacijom semafora, Humphreyev perimetar i fotostres).

Nakon jednokratnih oralnih doza sildenafilila od 100 mg u zdravih dobrovoljaca nije bilo učinka na motilitet ili morfologiju spermija (vidjeti dio 4.6).

#### *Daljne informacije o kliničkim ispitivanjima*

U kliničkim ispitivanjima sildenafilil je primjenjen kod više od 8000 bolesnika u dobi od 19-87 godina. Zastupljene su sljedeće skupine bolesnika: stariji (19,9%), bolesnici s hipertenzijom (30,9%), dijabetes melitusom (20,3%), ishemijskom bolesti srca (5,8%), hiperlipidemijom (19,8%), ozljedom leđne moždine (0,6%), depresijom (5,2%), transuretralnom resekcijom prostate (3,7%), radikalnom prostatektomijom (3,3%). Sljedeće skupine nisu dobro zastupljene ili su isključene iz kliničkih ispitivanja: bolesnici s operacijom u području zdjelice, bolesnici nakon radioterapije, bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre i bolesnici s određenim kardiovaskularnim stanjima (vidjeti dio 4.3.).

U ispitivanjima s fiksnom dozom, udjeli bolesnika koji su prijavili da im je liječenje poboljšalo erekciju iznosili su 62% (25 mg), 74% (50 mg) i 82% (100 mg) u usporedbi s 25% kod placeba. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima stopa odustalih zbog sildenafilila bila je niska i slična placebo. Uzimajući u obzir sva ispitivanja, udio bolesnika koji su prijavili poboljšanje uz sildenafilil bio je sljedeći: psihogena erektilna disfunkcija (84%), mješovita erektilna disfunkcija (77%), organska erektilna disfunkcija (68%), starije osobe (67%), dijabetes melitus (59%), ishemična bolest srca (69%), hipertenzija (68%), TURP (61%), radikalna prostatektomija (43%), ozljeda leđne moždine (83%), depresija (75%). Sigurnost i djelotvornost sildenafilila bila je održana u dugotrajnim ispitivanjima.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Sildenafilil se brzo apsorbira. Maksimalne koncentracije uočene u plazmi postižu se unutar 30 do 120 minuta (medijan 60 min) od oralnog doziranja natašte. Srednja apsolutna oralna bioraspoloživost iznosi 41% (raspon 25-63%). Nakon oralnog doziranja sildenafilila AUC i  $C_{max}$  rastu proporcionalno s dozom u preporučenom rasponu doze (25-100 mg).

Prilikom uzimanja sildenafilila s hranom, brzina apsorpcije je smanjena sa srednjom odgodom  $t_{max}$  od 60 minuta i srednjim smanjenjem  $C_{max}$  od 29%.

### Distribucija

Srednji volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže ( $V_d$ ) sildenafilila iznosi 105 l što upućuje na distribuciju u tkiva. Nakon jednokratne oralne doze od 100 mg srednja maksimalna ukupna koncentracija sildenafilila u plazmi iznosi približno 440 ng/ml (CV 40%). Budući da je sildenafilil (i njegov glavni cirkulirajući N-dezmetil metabolit) 96% vezan na proteine u plazmi, to rezultira srednjom maksimalnom koncentracijom slobodnog sildenafilila u plazmi od 18 ng/ml (38 nM). Vezivanje na proteine ne ovisi o ukupnim koncentracijama lijeka.

U zdravih dobrovoljaca koji su primali sildenafil (100 mg u jednokratnoj dozi) manje od 0.0002% (prosječno 188 ng) primijenjene doze prisutno je u ejakulatu 90 minuta nakon doziranja.

#### Biotransformacija

Sildenafil se uglavnom odstranjuje putem mikrosomalnih izoenzima jetre CYP3A4 (glavni put) i CYP2C9 (sporedni put). Glavni cirkulirajući metabolit nastaje N-demetilacijom sildenafilu. Ovaj metabolit ima profil selektivnosti za fosfodiesterazu koji je sličan sildenafilu te *in vitro* djelovanje na PDE5 koje iznosi približno 50% od onog za ishodišni lijek. Koncentracije ovog metabolita u plazmi iznose približno 40% od onih opaženih za sildenafil. N-dezmetil metabolit se dalje metabolizira, s terminalnim poluvremenom od približno 4 h.

#### Eliminacija

Ukupni tjelesni klirens sildenafilu iznosi 41 l/h s rezultirajućim poluvremenom u terminalnoj fazi od 3-5 h. Nakon peroralne ili intravenske primjene, sildenafil se izlučuje u obliku metabolita, uglavnom stolicom (približno 80% primijenjene oralne doze) i u manjoj mjeri mokraćom (približno 13% primijenjene oralne doze).

#### Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

##### *Stariji*

Zdravi stariji dobrovoljci (65 godina ili stariji) imali su smanjeni klirens sildenafilu što je rezultiralo približno 90% višim koncentracijama sildenafilu i aktivnog N-dezmetil metabolita u plazmi u usporedbi s koncentracijama opaženim u zdravih mlađih dobrovoljaca (18-45 godina). Zbog dobnih razlika u vezivanju na proteine plazme, odgovarajući porast koncentracija slobodnog sildenafilu u plazmi iznosio je približno 40%.

##### *Insuficijencija bubrega*

U dobrovoljaca s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina= 30-80 ml/min) nakon uzimanja jednokratne oralne doze od 50 mg nije bilo promjena u farmakokinetici sildenafilu. Srednji AUC i  $C_{max}$  N-dezmetil metabolita porasli su do 126% odnosno do 73%, u usporedbi s dobrovoljcima odgovarajućim po dobi, bez oštećenja funkcije bubrega. Međutim, zbog visoke varijabilnosti između ispitanika, ove razlike nisu bile statistički značajne. U dobrovoljaca s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) klirens sildenafilu bio je snižen što je rezultiralo srednjim porastom AUC i  $C_{max}$  od 100% odnosno 88% u usporedbi s dobrovoljcima odgovarajućim po dobi bez oštećenja funkcije bubrega. Nadalje, vrijednosti AUC i  $C_{max}$  N-dezmetil metabolita bile su značajno povećane, 200% odnosno 79%.

##### *Insuficijencija jetre*

U dobrovoljaca s blagom do umjerenom cirozom jetre (Child-Pugh A i B) klirens sildenafilu bio je snižen što je rezultiralo porastom AUC (84%) i  $C_{max}$  (47%) u usporedbi s dobrovoljcima odgovarajućim po dobi bez oštećenja funkcije jetre. Farmakokinetika sildenafilu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitivana.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Dinamico 25 mg, 50 mg i 100 mg tablete za žvakanje:

kalijev polakrilin  
magnezijev stearat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
aspartam  
voda, pročišćena  
karmelozanatrij, umrežena  
okus pepermint  
laktoza hidrat  
povidon K-30

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

2 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

1 (1x1) tableta za žvakanje u (PVC/PCTFE//Al) blisteru  
2 (1x2) tableta za žvakanje u (PVC/PCTFE//Al) blisteru  
4 (1x4) tableta za žvakanje u (PVC/PCTFE//Al) blisteru  
8 (2x4) tableta za žvakanje u (PVC/PCTFE//Al) blisteru  
12(3x4) tableta za žvakanje u (PVC/PCTFE//Al) blisteru

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25,  
10 000 Zagreb

## **8. BROJE(EVI) ODOBRENJU ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Dinamico 25 mg tablete za žvakanje: UP/I-530-09/11-01/512  
Dinamico 50 mg tablete za žvakanje: UP/I-530-09/11-01/513  
Dinamico 100 mg tablete za žvakanje: UP/I-530-09/11-01/514

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 17. prosinac 2012.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Prosinac, 2016.