

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Dinamico 25 mg tablete za žvakanje

Dinamico 50 mg tablete za žvakanje

Dinamico 100 mg tablete za žvakanje

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta za žvakanje sadrži 25 mg, 50 mg ili 100 mg sildenafilu u obliku sildenafilcitrate.

Za potpuni popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za žvakanje.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje muškaraca s erektilnom disfunkcijom, tj. nemogućnosti postizanja ili održanja erekcije dovoljne za uspješni spolni odnos.

Za djelotvornost sildenafilu potrebna je seksualna stimulacija.

4.2 Doziranje i način primjene

Tabletu treba sažvakati i progutati.

Primjena u odraslih

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 preporuča se uzimanje više od jedne tablete dnevno.

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

Primjena u starijih osoba

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih osoba.

Primjena u bolesnika s poremećajem bubrežne funkcije

Preporučene doze za odrasle odnose se i na bolesnike s blagim do srednje teškim poremećajem bubrežne funkcije (klirens kreatinina = 30-80 ml/min).

Obzirom na smanjeni klirens sildenafilila kod teškog poremećaja bubrežne funkcije (klirens kreatinina <30 ml/min), treba uzeti u obzir dozu od 25 mg. Ovisno o djelotvornosti i podnošljivosti doza se može povisiti na 50 mg i 100 mg.

Primjena u bolesnika s poremećajem funkcije jetre

Obzirom na smanjeni klirens sildenafilila kod poremećaja funkcije jetre (npr. ciroze), treba uzeti u obzir dozu od 25 mg. Ovisno o djelotvornosti i podnošljivosti doza se može povisiti na 50 mg i 100 mg.

Primjena u djece i adolescenata

Dinamico nije indiciran za osobe mlađe od 18 godina.

Primjena u bolesnika koji uzimaju druge lijekove

Može se razmotriti početna doza od 25 mg u bolesnika koji se istovremeno liječe CYP3A4 inhibitorima (vidjeti dio 4.5), uz iznimku ritonavira kod kojeg se ne preporuča istovremeno liječenje sildenafilom (vidjeti dio 4.4).

Kako bi se smanjio mogući rizik nastanka posturalne hipotenzije, prije započinjanja liječenja sildenafilom, stanje bolesnika koji su na terapiji alfa-blokatorima treba biti stabilno. Uz to, treba razmotriti početnu dozu od 25 mg (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na sildenafilil ili bilo koju od pomoćnih tvari.

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

Prilagodbe za liječenje erektilne disfunkcije, uključujući sildenafilil, ne smiju rabiti muškarci kojima nije preporučena spolna aktivnost (npr. bolesnici s teškim kardiovaskularnim poremećajima kao npr. nestabilnom anginom ili teškim oblikom zatajenja srca).

Dinamico je kontraindiciran u bolesnika koji su izgubili vid na jednom oku zbog nearerijske prednje ishemičke optičke neuropatije (NAION, 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 oblik zatajenja 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. Prije početka bilo kakvog liječenja erektilne disfunkcije, potrebno je liječnički utvrditi kardiovaskularni status bolesnika, budući da je uz seksualnu aktivnost vezan izvjestan rizik. Sildenafil posjeduje vazodilatatorske osobine koje dovode do blagog i prolaznog sniženja krvnog tlaka (vidjeti dio 5.1). Prije propisivanja sildenafilu potrebno je pažljivo utvrditi da li u bolesnika s određenim primarnim stanjima takvi vazodilatatorski učinci, osobito u kombinaciji sa spolnom aktivnošću, mogu uzrokovati neželjene pojave. Bolesnici s povećanom osjetljivošću na vazodilatatore uključuju bolesnike s opstrukcijom protoka iz lijevog ventrikula, (npr. stenozom aorte, hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom), ili bolesnici s rijetkim sindromom sustavne multiple atrofije koja se manifestira u obliku teškog poremećaja autonomne kontrole krvnog tlaka.

Sildenafil potiče hipotenzivni učinak nitrata (vidjeti dio 4.3).

Ozbiljne kardiovaskularne bolesti kao što su infarkt miokarda, nestabilna angina pektoris, iznenadna srčana smrt, ventrikularna aritmija, cerebrovaskularna hemoragija, prolazni ishemični napad, hipertenzija i hipotenzija, primijećene su nakon stavljanja sildenafilu na tržište i vremenski su bili povezani s primjenom sildenafilu. Većina ovih bolesnika imala je kardiovaskularne rizične faktore. Većina ovih pojava javila se tijekom ili neposredno nakon seksualnog odnosa, a tek nekoliko pojava neposredno nakon uzimanja sildenafilu bez seksualne aktivnosti. Nije moguće utvrditi da li su ovi događaji u neposrednoj vezi s ovim ili drugim faktorima.

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

Sigurnost primjene i djelotvornost kombinacije sildenafil s ostalim lijekovima za liječenje erektilne disfunkcije nije ispitana, stoga se takve kombinacije ne preporučuju.

Smetnje vida i slučajevi nearerijske prednje ishemičke optičke neuropatije bile su prijavljene kada se koristio sildenafil ili drugi PDE5 inhibitori. Bolesnika treba savjetovati da u slučaju iznenadnog oštećenja vida odmah obustavi liječenje sildenafilom i obrati se liječniku (vidjeti dio 4.3).

Istovremeno uzimanje sildenafil i ritonavira se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Sildenafil valja koristiti s oprezom u bolesnika koji uzimaju alfa blokatore budući da istovremeno uzimanje može dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5) u nekih bolesnika. Najvjerojatnije je da će se to dogoditi unutar 4 sata od uzimanja sildenafil. Kako bi se smanjila mogućnost razvoja posturalne hipotenzije, prije uvođenja liječenja sildenafilom bolesnici bi trebali biti hemodinamički stabilni na terapiji alfa-blokatorom. Treba razmotriti početnu primjenu sildenafil u dozi od 25 mg (vidjeti dio 4.2). Uz to, liječnici trebaju savjetovati bolesnicima što učiniti u slučaju pojave simptoma posturalne hipotenzije.

Ispitivanja trombocita pokazuju da sildenafil potencira antiagregacijski učinak natrijevog nitroprusida *in vitro*. Ne postoje podaci o sigurnosti primjene sildenafil u bolesnika s poremećajima krvarenja ili aktivnim peptičkim ulkusom, stoga u takvim slučajevima treba propisati sildenafil samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika.

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

Dinamico tablete za žvakanje nisu indicirane za primjenu u žena.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na sildenafil

In vitro ispitivanja:

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

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.

Istovremeno uzimanje 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 preporuča se istovremeno uzimanje sildenafilu s ritonavrom (vidjeti dio 4.4), a najviša doza sildenafilu ni pod kakvim uvjetima ne smije u roku od 48 sati biti veća od 25 mg.

Istovremeno uzimanje 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 grejpfruta 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 istovremeno 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 koji štede kalij, inhibitori enzima konverzije angiotenzina, blokatori kalcijevih kanala, beta-adrenergički antagonisti ili induktori metabolizma CYP450 (npr. rifampicin, barbiturati).

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 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Ako uzmemo 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).

Istovremena primjena sildenafilu u bolesnika koji uzimaju alfa-blokator može dovesti do simptomatske hipotenzije kod podložnih pojedinaca. 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 utvrđene značajne interakcije kod istovremenog uzimanja sildenafil (50 mg) s tolbutamidom (250 mg) ili varfarinom (40 mg) koji se metaboliziraju pomoću 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 oba supstrati enzima CYP3A4, u stanju dinamičke ravnoteže.

4.6. Trudnoća i dojenje

Dinamico tablete za žvakanje nisu indicirane za primjenu u žena.

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

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

4.8. Nuspojave

Sigurnosni profil sildenafilu zasniva se na praćenju 8691 bolesnika koji su dobivali sildenafil u preporučenim dozama te su promatrani u 67 placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja. Najčešće prijavljivane nuspojave iz tih kliničkih ispitivanja bile su glavobolja i crvenilo lica, dispepsija, smetnje vida, nazalna kongestija (začepljenost nosa), omaglica, problem prepoznavanja boja.

Nuspojave iz praćenja nakon stavljanja sildenafilu u promet prikupljane su u razdoblju >9 godina. Budući da nisu prijavljene sve nuspojave te nisu uvrštene u bazu nuspojava, njihova se frekvencija ne može pouzdano odrediti.

U niže prikazanoj tablici sve medicinski značajne nuspojave, koje su zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja i čija je učestalost veća nego u placebo skupini, navedene su prema organskim sustavima i učestalosti:

Vrlo često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$

Rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$

Vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$.

Uz to, učestalost medicinski značajnih nuspojava nakon stavljanja sildenafilu u promet uvrštena je kao „nepoznato“. Unutar grupiranja prema frekvenciji, nuspojave su prikazane padajućim nizom u skladu s ozbiljnosti nuspojava.

Tablica 1. Medicinski značajne nuspojave čija učestalost je veća od učestalosti nuspojava zabilježenih pri primjeni placebo u kontroliranim kliničkim ispitivanjima te medicinski značajne nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet

Organski sustav	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko	Reakcije preosjetljivosti
Poremećaji živčanog sustava	

Vrlo često	Glavobolja
Često	Omaglica
Manje često	Somnolencija, hipoestezija
Rijetko	Cerebrovaskularni događaj, sinkopa
Nepoznato	Tranzitorna ishemička ataka, napadaj, ponovljeni napadaj
Poremećaji oka	
Često	Poremećaji vida, poremećaji prepoznavanja boja
Manje često	Poremećaji konjunktive, očni poremećaji, poremećaji lakrimacije, drugi očni poremećaji
Nepoznato	Nearterijska prednja ishemička optička neuropatija (NAION), retinalna vaskularna okluzija, poremećaji vidnog polja
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često	Vrtoglavica, tinitus
Rijetko	Gluhoća*
Krvožilni poremećaji	
Često	Crvenilo
Rijetko	Hipertenzija, hipotenzija
Srčani poremećaji	
Manje često	Palpitacije, tahikardija
Rijetko	Infarkt miokarda, atrijska fibrilacija
Nepoznato	Ventrikularna aritmija, nestabilna angina, iznenadna srčana smrt
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Često	Začepljenost nosa
Rijetko	Epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	

Često	Dispepsija
Manje često	Povraćanje, mučnina, suhoća usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često	Osip
Nepoznato	Steven Johnson-ov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	
Manje često	Mialgija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Nepoznato	Prijapizam, produljena erekcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često	Bol u prsima, umor
Pretrage	
Manje često	Ubrzani puls

*Poremećaji uha: nagla gluhoća. Naglo smanjenje ili gubitak sluha zabilježeno je u manjem broju slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet te u kliničkim ispitivanjima pri uporabi inhibitora PDE5, uključujući i sildenafil.

4.9. Predoziranje

U ispitivanjima na dobrovoljcima s jednokratnim dozama do 800 mg sildenafilu, nuspojave su bile slične onima viđenim kod nižih doza, ali su učestalost i intenzitet bili povišeni. Doze od 200 mg sildenafilu nisu rezultirale povećanjem djelotvornosti, ali se povećala učestalost nuspojava (glavobolja, crvenilo lica, omaglica, dispepsija, nazalna kongestija, promjena vida).

Kod predoziranja sildenafilom potrebno je primijeniti uobičajene pomoćne mjere. Renalna dijaliza ne mora ubrzati klirens, budući da se sildenafil u velikoj mjeri veže na proteine plazme i ne eliminira se putem urina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na urogenitalni sustav i spolni hormoni; Pripravci koji djeluju na mokraćni sustav; Ostali urologici; Pripravci koji se primjenjuju kod erekcijske disfunkcije.

ATK oznaka: G04B E03

Sildenafil je oralni pripravak za liječenje erektilne disfunkcije. U prirodnim situacijama, npr. uz seksualnu stimulaciju, normalizira poremećenu erektilnu funkciju povećanjem dotoka krvi u penis.

Fiziološki mehanizam odgovoran za erekciju penisa uključuje oslobađanje dušikovog oksida (NO) u corpus cavernosum za vrijeme spolne stimulacije. Dušikov oksid zatim aktivira enzim gvanilat ciklazu dovodeći do povećanja koncentracija cikličnog gvanozin monofosfata (cGMP), a time i do relaksacije glatkih mišića u *corpus cavernosum*, čime se omogućuje dotok krvi.

Sildenafil je jaki i selektivni inhibitor cGMP specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) u corpus cavernosumu, gdje je PDE5 odgovoran za razgradnju cGMP. Ima periferno djelovanje na erekciju. Sildenafil nema direktni relaksirajući učinak na izolirani humani corpus cavernosum, ali potencijalno poboljšava relaksirajući učinak NO na to tkivo. Kod aktiviranja puta NO/cGMP, do čega dolazi kod spolne stimulacije, inhibicija PDE5 od strane sildenafilu dovodi do povišenih koncentracija cGMP. Seksualna stimulacija je potrebna kako bi sildenafil proizveo željene povoljne farmakološke učinke.

In vitro ispitivanja su pokazala da je sildenafil selektivan za PDE5, koji je uključen u proces erekcije. Njegovi su učinci snažniji na PDE5 nego na druge poznate fosfodiesteraze. Postoji deseterostruka selektivnost nad PDE6 koji je uključen u put prijenosa svjetla u retini. Kod najviših preporučenih doza, postoji osamdeseterostruka selektivnost nad PDE1, i više od sedamstostruka nad PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. Štoviše, sildenafil ima više nego 4000-struku selektivnost za PDE5 nego za PDE3, cAMP-specifična izoforma fosfodiesteraze uključena u kontraktilnost srca.

Dva klinička ispitivanja su bila specifično dizajnirana za procjenu vremenskog okvira nakon doziranja, tijekom kojeg sildenafil može izazvati erekciju kao odgovor na seksualnu stimulaciju. U ispitivanju pomoću penilne pletizmografije (RigiScan) u bolesnika u gladovanju koji su dobili sildenafil, prosječno vrijeme nastupa kod onih koji su postigli erekciju od 60% rigiditeta (dovoljno za spolni odnos) bilo je 25 minuta (raspon 12-37 minuta). U odvojenom RigiScan

ispitivanju, sildenafil je još uvijek uspio izazvati erekciju kao odgovor na seksualnu stimulaciju 4-5 sati nakon doziranja.

Sildenafil uzrokuje blaga i prolazna sniženja krvnog tlaka što, u većini slučajeva, ne dovodi do kliničkih učinaka. Prosječno najviše sniženje sistoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju nakon oralne doze od 100 mg sildenafil iznosilo je 8,4 mmHg. Odgovarajuća promjena dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju bila je 5,5 mmHg. Ova sniženja krvnog tlaka konzistentna su s vazodilatacijskim učinkom sildenafil, vjerojatno uzrokovanim povišenjem koncentracija cGMP u vaskularnom glatkom mišiću. Jednostruke oralne doze sildenafil do 100 mg kod zdravih dobrovoljaca nisu izazvale klinički značajne učinke na EKG.

U ispitivanju hemodinamičkih učinaka jednokratne oralne doze od 100 mg sildenafil u 14 bolesnika s teškom bolešću koronarnih arterija (>70% stenozе na najmanje jednoj koronarnoj arteriji), prosječni sistolički i dijastolički tlak u mirovanju bili su sniženi za 7%, odnosno 6% u usporedbi s početnima. Prosječni plućni sistolički krvni tlak se snizio za 9%. Sildenafil nije pokazao učinak na srčanu funkciju, i nije pogoršao protok krvi kroz sužene srčane arterije.

Nije bilo značajnih kliničkih razlika u vremenu do pojave limitirajuće angine za sildenafil u usporedbi s placebo, u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u uvjetima stresa (exercise stress trial) u 144 bolesnika s erektilnom disfunkcijom i kroničnom stabilnom anginom, koji su redovito uzimali lijekove protiv angine (osim nitrata).

Blage i prolazne razlike u razlikovanju boja (plava/zelena) bile su zabilježene u nekih ispitanika uporabom Farnsworth-Munsell testa sa 100 boja 1 sat nakon doze od 100 mg, bez očitih učinaka 2 sata nakon doziranja. Pretpostavljeni mehanizam za ovu promjenu u razlikovanju boja povezan je s inhibicijom PDE6, koji je uključen u kaskadu prijenosa svjetla u retini. Sildenafil nema učinka na oštrinu vida ili osjetljivost na kontraste. U malom, placebo kontroliranom ispitivanju u bolesnika s dokumentiranom makularnom degeneracijom u ranoj dobi (n=9), sildenafil (jednokratna doza, 100 mg) nije pokazao značajnih promjena u provedenim testovima vida (oštrina vida, Amslerova mreža, razlikovanje boja simulacijom semafora, Humphreyev opseg i stres svjetlost).

Nije bilo učinaka na pokretnost ili morfologiju spermija nakon jednokratne doze od 100 mg sildenafil kod zdravih dobrovoljaca.

Daljnje informacije o kliničkim ispitivanjima

U kliničkim ispitivanjima sildenafil je bio primjenjivan u više od 8000 bolesnika u dobi od 19-87 godina. Sljedeće skupine bolesnika su bile zastupljene: stariji (19,9%), bolesnici s hipertenzijom

(30,9%), diabetesom mellitusom (20,3%), ishemičkom 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 bile zastupljene ili su bile isključene iz kliničkih ispitivanja: bolesnici s operativnim zahvatom zdjelice, bolesnici nakon zračenja, bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre i bolesnici s određenim kardiovaskularnim stanjima (vidjeti dio 4.3.).

U ispitivanjima s unaprijed određenom dozom, omjer bolesnika koji su prijavili da je liječenje popravilo njihovu erekciju bili su 62% (25 mg), 74% (50 mg) i 82% (100 mg) u usporedbi s 25% na placebo. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, stopa prekida liječenja zbog sildenafilila bila je niska i slična onoj za placebo.

Kroz sva ispitivanja, omjer bolesnika koji su prijavili poboljšanje uz sildenafilil bilo je kako slijedi: psihogena erektilna disfunkcija (84%), mješovita erektilna disfunkcija (77%), organska erektilna disfunkcija (68%), stariji (67%), diabetes mellitus (59%), ishemička bolest srca (69%), hipertenzija (68%), transuretralna resekcija prostate (61%), radikalna prostatektomija (43%), ozljeda leđne moždine (83%), depresija (75%). Sigurnost primjene i djelotvornost sildenafilila bile su održane u dugotrajnim ispitivanjima.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Sildenafilil se brzo apsorbira. Najviše zabilježene plazmatske koncentracije postižu se tijekom 30 do 120 minuta (srednje vrijeme 60 min) nakon oralnog uzimanja bez hrane. Bioraspoloživost sildenafilila iznosi 41% (raspon 25-63%). Nakon oralne primjene sildenafilila AUC i C_{max} se povećavaju razmjerno dozi u preporučenom rasponu doziranja (25-100 mg).

Distribucija

Srednji volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_d) sildenafilila je 105 l, što ukazuje na distribuciju u tkiva. Nakon jednokratne oralne doze od 100 mg, srednja vrijednost maksimalne ukupne koncentracije sildenafilila u plazmi je približno 440 ng/ml (CV 40%). Budući da se otprilike 96% sildenafilila (i njegovog glavnog cirkulirajućeg metabolita *N*-dezmetila) veže na proteine plazme, srednja vrijednost maksimalne koncentracije slobodnog lijeka u plazmi je 18 ng/ml (38 nM). Vežanje na proteine neovisno je o ukupnoj koncentraciji sildenafilila.

U zdravih dobrovoljaca koji su uzimali sildenafilil (jednokratna doza od 100 mg), manje od 0.0002% (prosječno 188 ng) doze bilo je prisutno u ejakulatu 90 min nakon primjene.

Metabolizam

Metabolizam sildenafilu uglavnom se odvija putem CYP3A4 (glavni put) i CYP2C9 (sporedni put) jetrenih mikrosomalnih izoenzima. Glavni cirkulirajući metabolit rezultat je N-dezmetilacije sildenafilu. Ovaj metabolit posjeduje selektivni profil fosfodiesteraze sličan sildenafilu i *in vitro* potenciju za PDE5 približno 50% nepromijenjenog lijeka. Plazmatske koncentracije ovog metabolita približno su 40% onih sildenafilu. N-dezmetil metabolit dalje se metabolizira sa završnim poluživotom od oko 4 h.

Eliminacija

Ukupni tjelesni klirens sildenafilu je 41 l/h a poluvijek eliminacije iznosi 3-5 sati. Nakon oralne ili intravenske primjene sildenafil se izlučuje u obliku metabolita uglavnom stolicom (oko 80% oralne doze), a u manjoj mjeri putem urina (oko 13% oralne doze).

Farmakokinetika u posebnih skupina bolesnika

Starije osobe

U zdravih starijih dobrovoljaca (u dobi od 65 i više godina) bio je smanjen klirens sildenafilu, što je rezultiralo približno 90% višim plazmatskim koncentracijama sildenafilu i aktivnim N-dezmetil metabolitom u odnosu na vrijednosti kod zdravih mlađih dobrovoljaca (18-45 godina). Obzirom na dobnu razliku kod vezivanja na bjelančevine plazme, odgovarajuće povišenje plazmatskih koncentracija slobodnog sildenafilu bilo je oko 40%.

Poremećaj funkcije bubrega

U dobrovoljaca s blagim do srednje teškim poremećajem bubrežne funkcije (klirens kreatinina =30-80 ml/min), farmakokinetika sildenafilu nije bila promijenjena nakon jednokratne oralne doze od 50 mg. Srednji AUC i C_{max} N-dezmetil metabolita povisio se za 126% tj. 73%, u odnosu na dobrovoljce iste dobi bez poremećene funkcije bubrega. Međutim radi visoke varijabilnosti među subjektima, ove su razlike bile statistički neznačajne. U dobrovoljaca s teškim poremećajem bubrežne funkcije (klirens kreatinina <30 ml/min), klirens sildenafilu bio je smanjen, uzrokujući srednje povišenje AUC i C_{max} od 100% tj. 88% u odnosu na dobrovoljce iste dobi bez poremećene funkcije bubrega. Osim toga, vrijednosti N-dezmetil metabolita AUC i C_{max} značajno su porasle za 79% tj. 200%.

Poremećaj funkcije jetre

U dobrovoljaca s blagom do srednje teškom cirozom jetre (Child-Pugh A i B) klirens sildenafil bio je smanjen što je povećalo AUC (84%) i C_{max} (47%) u odnosu na dobrovoljce iste dobi bez poremećene funkcije jetre. Farmakokinetika sildenafil u bolesnika s teškim poremećajem jetrene funkcije nije ispitivana.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na osnovu podataka uobičajenih farmakoloških ispitivanja neškodljivosti, toksičnosti ponavljanih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti, neklinička ispitivanja nisu pokazala posebne opasnosti po ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

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

kalijev polakrilin

voda, pročišćena

magnezijev stearat

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

aspartam

karmelozanatrij, umrežena

okus pepermint

laktoza hidrat

povidon K-30

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (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 Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka i otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Ne postoje posebne upute o uporabi/rukovanju.

7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET



PLIVA Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25,

10 000 Zagreb, Hrvatska

8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG 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 ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG LIJEKA

17.12.2012./-

10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

/-