

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Sildenafil Sandoz 25 mg filmom obložene tablete

Sildenafil Sandoz 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg ili 50 mg sildenafilu u obliku sildenafilcitrate.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Sildenafil Sandoz 25 mg filmom obložene tablete

Plave, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutim brojem 124 s jedne strane i oznakom "J" s druge strane. Približni promjer filmom obložene tablete je 7,3 mm.

Sildenafil Sandoz 50 mg filmom obložene tablete

Plave, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s razdjelnom crtom, s utisnutim brojem 125 s jedne strane i "J" s druge strane i razdjelnom crtom. Približni promjer filmom obložene tablete je 9,1 mm.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sildenafil Sandoz je indiciran u odraslih muškaraca s erektilnom disfunkcijom, odnosno nemogućnošću postizanja ili održavanja penilne erekcije dostatne za zadovoljavajuću seksualnu aktivnost.

Kako bi Sildenafil Sandoz djelovao, neophodna je seksualna stimulacija.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Primjena u odraslih osoba

Preporučena doza iznosi 50 mg i uzima se po potrebi približno jedan sat prije spolne aktivnosti. S obzirom na djelotvornost i podnošljivost, doza se može povisiti do 100 mg ili sniziti do 25 mg.

Najviša preporučena doza je 100 mg. Najveća preporučena učestalost doziranja iznosi jednom dnevno.

Ako se Sildenafil Sandoz uzima s hranom, nastup djelovanja može biti odgođen u usporedbi s uzimanjem natašte (vidjeti dio 5.2).

Posebne populacije bolesnika

Stariji bolesnici

Prilagodbe doziranja u starijih bolesnika nisu potrebne (≥ 65 godina starosti).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

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

Budući da je klirens sildenafilila 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 povišiti na 50 mg sve do 100 mg prema potrebi.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Budući da je klirens sildenafilila 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 povišiti na 50 mg sve do 100 mg prema potrebi.

Pedijatrijska populacija

Sildenafil Sandoz 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 u 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 sildenafilila od 25 mg (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

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

U skladu s njegovim poznatim učincima na put dušikovog oksida/cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP) (vidjeti dio 5.1), ustanovljeno je da sildenafil pojačava hipotenzivne učinke nitrata, te je zbog toga kontraindicirana njegova istodobna primjena s donorima dušikovog oksida (kao što je amil nitrit) ili nitratima u bilo kojem obliku.

Istodobna primjena s PDE5 inhibitorima, uključujući sildenafil, zajedno sa stimulatorima gvanilat ciklaze, kao što je riociguat, je kontraindicirana i može potencijalno dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5.).

Sredstva za liječenje erektilne disfunkcije, uključujući sildenafil, ne smiju koristiti muškarci kojima se spolna aktivnost ne preporučuje (npr. bolesnici s teškim kardiovaskularnim poremećajima kao što su nestabilna angina ili teško zatajenje srca).

Sildenafil Sandoz je kontraindiciran u bolesnika koji su izgubili vid na jednom oku zbog neareritične anteriorne ishemične optičke neuropatije (NAION), bez obzira je li ta epizoda bila u vezi ili ne s prethodnom izloženosti PDE5 inhibitoru (vidjeti dio 4.4.).

Sigurnost sildenafilila nije ispitivana u sljedećim podskupinama bolesnika, te je njegova primjena stoga kontraindicirana: teško oštećenje jetre, hipotenzija (krvni tlak < 90/50 mmHg), anamneza

nedavnog moždanog udara ili infarkta miokarda i poznati nasljedni degenerativni poremećaji retine kao što su *retinitis pigmentosa* (manji dio tih bolesnika ima genetske poremećaje retinalnih fosfodiesteraza).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije odluke o farmakološkom liječenju, potrebno je uzeti medicinsku anamnezu i učiniti fizikalni pregled radi dijagnoze erektilne disfunkcije i određivanja mogućih primarnih uzroka.

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 pojačava hipotenzivne učinke 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, su imali 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 brzo nakon primjene sildenafilu bez spolne aktivnosti. Nije moguće odrediti jesu li ti događaji povezani direktno s tim ili s drugim čimbenicima.

Prijapizam

Sredstva za liječenje erektilne disfunkcije, uključujući i sildenafil, treba oprezno primjenjivati u bolesnika s anatomskom deformacijom penisa (kao što su angulacija, kavernozna fibroza ili Peyronijeva bolest) ili u bolesnika koji imaju stanja koja ih mogu predisponirati za prijavizam (kao što su 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 i djelotvornost kombinacija sildenafilu s drugim inhibitorima PDE5, s drugim lijekovima za plućnu arterijsku hipertenziju (PAH) koji sadrže sildenafil (REVATIO) ili s drugim oblicima liječenja erektilne disfunkcije nije ispitana. Stoga se primjena takvih kombinacija ne preporučuje.

Učinak 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 lijek Sildenafil Sandoz i odmah zatraže savjet liječnika (vidjeti dio 4.3.).

Istodobna primjena s ritonaviro

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

Istodobna primjena s alfa-blokatorima

Prilikom primjene sildenafilu u bolesnika koji uzimaju alfa-blokator savjetuje se oprez, jer istodobna primjena može dovesti do simptomatske hipotenzije kod 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. Zbog toga sildenafil treba primjenjivati u takvih bolesnika samo nakon brižljive procjene koristi i rizika.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Žene

Sildenafil Sandoz nije namijenjen za primjenu u žena.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na sildenafil

In vitro ispitivanja

Metabolizam sildenafilu je uglavnom posredovan citokromom P450 (CYP) izoformama 3A4 (glavni put) i 2C9 (sporedni put). Zbog toga inhibitori tih izoenzima mogu smanjiti klirens sildenafilu, a induktori ovih izoenzima mogu povećati klirens sildenafilu.

In vivo ispitivanja

Populacijska farmakokinetička analiza podataka iz kliničkog ispitivanja pokazuje smanjenje klirensa sildenafilu kada se primjenjuje istodobno s inhibitorima CYP3A4 (kao što su ketokonazol, eritromicin, cimetidin). Iako u tih bolesnika nije opažena povećana incidencija štetnih događaja, kod istodobne primjene sildenafilu s inhibitorima CYP3A4 potrebno je razmotriti primjenu početne doze od 25 mg.

Istodobna primjena inhibitora HIV proteaze, ritonavira, koji je jaki inhibitor P450, u stanju dinamičke ravnoteže (500 mg dva puta dnevno) sa sildenafilom (100 mg u jednoj dozi) rezultirala je 300 %-tnim (4 puta) porastom C_{max} sildenafilu i 1000 %-tnim (11 puta) porastom AUC sildenafilu u plazmi. U 24 sata, razine sildenafilu u plazmi bile su još uvijek približno 200 ng/ml, u usporedbi s približno 5 ng/ml kada se sildenafil davao zasebno. To je u skladu s izraženim učincima ritonavira na široki spektar supstrata P450. Sildenafil nije imao učinka na farmakokinetiku ritonavira. S obzirom na te farmakokinetičke rezultate, istodobna primjena sildenafilu s ritonavinom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4), te ni u kom slučaju maksimalna doza sildenafilu ne smije premašiti 25 mg unutar 48 sati.

Istodobna primjena inhibitora HIV proteaze sakvinavira, inhibitora CYP3A4, u stanju dinamičke ravnoteže (1200 mg tri puta dnevno) sa sildenafilom (100 mg u jednoj dozi) rezultirala je 140 %-tnim porastom C_{max} sildenafilu i 210 %-tnim porastom AUC sildenafilu. Sildenafil nije imao učinka na farmakokinetiku sakvinavira (vidjeti dio 4.2.). Očekuje se da bi jači inhibitori CYP3A4 kao što su ketokonazol i itakonazol imali veće učinke.

Kod primjene jednokratne doze od 100 mg sildenafilu s eritromicinom, umjerenim inhibitorom

CYP3A4, u stanju dinamičke ravnoteže (500 mg dva puta dnevno tijekom 5 dana), uočen je 182 %-tni porast sustavne izloženosti sildenafilu (AUC). U normalnih, zdravih muških dobrovoljaca, nije bilo dokaza o utjecaju azitromicina (500 mg dnevno tijekom 3 dana) na AUC, C_{max} , t_{max} , konstantu brzine eliminacije, ili poluvrijeme sildenafilu ili njegovog glavnog cirkulirajućeg metabolita. Cimetidin (800 mg), inhibitor citokroma P450 i nespecifični inhibitor CYP3A4, uzrokovao je 56 %-tni porast koncentracija sildenafilu u plazmi kada se primjenjivao istodobno sa sildenafilom (50 mg) u zdravih dobrovoljaca.

Sok od grejpa je slabi inhibitor CYP3A4 uključenog u metabolizam u stjenci crijeva i može izazvati umjereni porast razina sildenafilu u plazmi.

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

Iako specifična ispitivanja interakcija nisu provedena za sve lijekove, populacijska farmakokinetička analiza nije pokazala djelovanje istodobno primijenjenih terapija na farmakokinetiku sildenafilu, grupiranih kao inhibitori CYP2C9 (kao što su tolbutamid, varfarin, fenitoin), inhibitori CYP2D6 (kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, triciklički antidepressivi), tiazid i srodni diuretici, diuretici Henleove petlje i oni koji štede kalij, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, blokatori kalcijevih kanala, antagonisti beta-adrenoreceptora ili induktori CYP450 metabolizma (kao što su rifampicin, barbiturati). U ispitivanju sa zdravim muškim dobrovoljcima, istodobna primjena antagonista endotelina, bosentana (induktor CYP3A4 [umjereni], CYP2C9 i vjerojatno CYP2C19), u stanju dinamičke ravnoteže (125 mg dva puta dnevno) sa sildenafilom u stanju dinamičke ravnoteže (80 mg tri puta na dan), rezultirala je sa 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 rifampin, očekuju veća smanjenja koncentracije sildenafilu u plazmi.

Nikorandil je hibrid aktivatora kalijevih kanala i nitrata. Zbog svoje nitratne komponente ima potencijal za ozbiljne interakcije sa sildenafilom.

Učinci sildenafilu na druge lijekove

In vitro ispitivanja

Sildenafil je slab inhibitor citokroma P450 izoformi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). S obzirom da su nakon preporučenih doza vršne koncentracije sildenafilu u plazmi približno $1 \mu M$, nije vjerojatno da će Sildenafil Sandoz promijeniti klirens supstrata tih izoenzima.

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

In vivo ispitivanja

U skladu s njegovim poznatim učincima na put dušikovog oksida/cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP) (vidjeti dio 5.1), pokazalo se da sildenafil pojačava hipotenzivne učinke nitrata, te je zbog toga kontraindicirana njegova istodobna primjena s donorima dušikovog oksida ili nitratima u bilo kojem obliku (vidjeti dio 4.3).

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

Istodobna primjena sildenafilu u bolesnika koji primaju terapiju alfa-blokatorom može dovesti do simptomatske hipotenzije kod manjeg broja osjetljivih osoba. Do toga će najvjerojatnije doći unutar 4 sata nakon primjene doze sildenafilu (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.). U tri specifična ispitivanja interakcije

lijevak-lijevak, alfa-blokator doksazosin (4 mg i 8 mg) i sildenafil (25 mg, 50 mg, ili 100 mg) primijenjeni su istodobno u bolesnika s benignom hiperplazijom prostate (BHP) stabiliziranim na terapiji doksazosinom. U ispitivanoj populaciji, uočena su srednja dodatna sniženja krvnog tlaka u ležećem položaju srednjih vrijednosti od 7/7 mmHg, 9/5 mmHg i 8/4 mmHg, te srednja dodatna sniženja krvnog tlaka u stojećem položaju srednjih vrijednosti od 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, i 4/5 mmHg. Kada su sildenafil i doksazosin istodobno primjenjivani bolesnicima stabiliziranim na terapiji doksazosinom, bilo je povremenih izvještaja o bolesnicima koji su imali simptomatsku posturalnu hipotenziju. Ta izvješća obuhvaćala su omaglicu i ošamućenost, ali ne i sinkopu.

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 potencirao produženje vremena krvarenja, izazvanog acetilsalicilatnom kiselinom (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nije potencirao hipotenzivne učinke alkohola kod zdravih dobrovoljaca sa srednjim maksimalnim razinama alkohola u krvi od 80 mg/dl.

Analiza podataka sljedećih klasa antihipertenzivnih lijekova: diuretika, beta-blokatora, ACE inhibitora, antagonista angiotenzina II, antihipertenzivnih lijekova (vazodilatatora i onih sa središnjim djelovanjem), blokatora adrenergičkog neurona, blokatora kalcijevih kanala i blokatora alfa-adrenoceptora, nije pokazala razlike u profilu nuspojava kod bolesnika koji uzimaju sildenafil u usporedbi s liječenjem placebom. U specifičnom ispitivanju interakcije, gdje se sildenafil (100 mg) primjenjivao istodobno s amlodipinom u bolesnika s hipertenzijom, došlo je do dodatnog sniženja sistoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju od 8 mmHg. Odgovarajuće dodatno sniženje dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju iznosilo je 7 mmHg. Ova dodatna sniženja krvnog tlaka bila su po jačini slična onima koja su opažena kod zasebne primjene sildenafil zdravim dobrovoljcima (vidjeti dio 5.1.).

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

U zdravih muških dobrovoljaca, sildenafil u stanju ravnoteže (80 mg tri puta na dan), rezultira sa 49,8 %-tnim povećanjem AUC bosentana i 42%-tnim povećanjem C_{max} bosentana (125 mg dva puta na dan).

Dodavanje jednokratne doze sildenafil sakubitrilu/valsartanu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s hipertenzijom bilo je povezano sa značajno većim smanjenjem krvnog tlaka, u usporedbi s primjenom samo sakubitriila/valsartana. Stoga je nužan oprez kada se započne liječenje sildenafilom u bolesnika liječenih sakubitriilom/valsartanom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Sildenafil Sandoz nije namijenjen za primjenu u žena.

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

Nakon peroralne primjene sildenafil u ispitivanjima reprodukcije u štakora i kunića nisu opažene značajne nuspojave.

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

Sildenafil Sandoz može imati mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Budući da su omaglica i poremećaj vida zabilježeni u kliničkim ispitivanjima sa sildenafilom, bolesnici moraju biti svjesni na koji način oni reagiraju na lijek Sildenafil Sandoz, prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Profil sigurnosti sildenafilu temelji se podacima dobivenim od 9570 bolesnika koji su sudjelovali u 74 dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja. Najčešće zabilježene nuspojave u kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih sildenafilom bile su glavobolja, naleti crvenila, dispepsija, nazalna kongestija, omaglica, mučnina, navale vrućine, poremećaji vida, cijanopsija i zamagljen vid.

Nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet prikupljene 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 učestalošću većom nego kod placeba, razvrstane 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 ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$).

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

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

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)
Infekcije i infestacije			Rinitis	
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Omaglica	Somnolencija, hipoestezija	Cerebrovaskularni inzult, tranzitorna ishemijska ataka, napadaji,* ponavljanje napadaja,* sinkopa
Poremećaji oka		Vizualni poremećaj percepcije boja**, poremećaji vida,	Poremećaj suzenja očiju***, bol u oku, fotofobija, fotopsija, hiperemija oka,	Neareritična anteriorna ishemijska optička neuropatija (NAION), *

		zamagljeni vid	osjećaj svjetline pri gledanju, konjunktivitis	retinalna vaskularna okluzija,* retinalno krvarenje, arteriosklerotska retinopatija, poremećaj mrežnice, glaukom, ispadi vidnog polja, diplopija, smanjena jasnoća vida, miopija, astenopija, flotirajuće mutnine staklastog tijela, poremećaj šarenice, midrijaza, svjetlosne aureole, edem oka, oticanje oka, poremećaj oka, konjunktivalna hiperemija, iritacija oka, neuobičajena osjetljivost oka, edem kapka, diskoloracija bjeloočnice
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica, Tinitus	Gluhoća
Srčani poremećaji			Tahikardija, palpitacije	Iznenadna srčana smrt,* infarkt miokarda, ventrikularna aritmija,* fibrilacija atrijska, nestabilna angina
Krvožilni poremećaji		Naleti crvenila, navala vrućine	Hipertenzija, hipotenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Nazalna Kongestija	Epistaksa, sinusna kongestija	Stezanje u grlu, nazalni edem, suhoća nosne sluznice
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina, dispepsija	Gastroezofagealna refluksna bolest, povraćanje,	Oralna hipoestezija

			bol u gornjem dijelu abdomena, suha usta	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), * toksična epidermalna nekroliza (TEN) *
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Mialgija, bol u ekstremitetima	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Hematurija	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				Penilna hemoragija, Prijapizam, * hematospermija, produžena erekcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Bol u prsištu, umor, osjećaj vrućine	Razdražljivost
Pretrage			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, naleti crvenila, 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 ne eliminira se urinom.

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 kavernozumu 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 kavernozumu omogućavajući dotok krvi.

Sildenafil je jak i selektivan inhibitor cGMP specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) u korpus kavernozumu, gdje je PDE5 odgovorna za razgradnju cGMP. Sildenafil ima periferno mjesto djelovanja na erekciju. Sildenafil nema izravni relaksirajući učinak na izolirani ljudski korpus kavernozum, 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 kavernozumu. Stoga je seksualna stimulacija neophodna, kako bi sildenafil proizveo svoje željene povoljne 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 koji je uključen u fototransdukcijski put u mrežnici. Kod maksimalnih preporučenih doza, prisutna je 80 puta veća selektivnost u usporedbi s PDE1, te preko 700 puta veća 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-specifičnom izoformom fosfodiesteraze uključenom 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) kod bolesnika natašte, medijan vremena do pojave za one koji su postigli erekcije od 60 % rigiditeta (dovoljno za spolni odnos) iznosila 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 smanjenje 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 % stenoza 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 se smanjio 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 sildenafili 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 fototransdukcijsku kaskadu mrežnice. Sildenafil nema učinka na oštrinu vida ili osjetljivost na kontrast. U malom placebom kontroliranom ispitivanju bolesnika s dokumentiranom ranom makularnom degeneracijom povezanom s dobi ($n = 9$), sildenafil (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 sildenafili od 100 mg u zdravih dobrovoljaca nije bilo učinka na motilitet ili morfologiju spermija (vidjeti dio 4.6).

Dodatne informacije o kliničkim ispitivanjima

U kliničkim ispitivanjima, sildenafil je primijenjen kod više od 8000 bolesnika u dobi 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 poremećajem 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 sildenafili bio je niska i slična placebu. Uzimajući u obzir sva ispitivanja, udio bolesnika koji su prijavili poboljšanje uz sildenafil 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 sildenafili bila je održana u dugotrajnim ispitivanjima.

Pedijatrijska populacija

Europska Agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži sildenafil u svim podskupinama pedijatrijske populacije u svrhu liječenja erektilne disfunkcije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Prilikom uzimanja sildenafili 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) za sildenafil iznosi 105 l, što ukazuje na distribuciju u tkiva. Nakon jednokratne oralne doze od 100 mg, srednja maksimalna ukupna koncentracija sildenafili u plazmi iznosi približno 440 ng/ml (CV 40 %). Budući da je sildenafil (i njegov glavni cirkulirajući N-dezmetil metabolit) 96 % vezan na proteine u plazmi, to rezultira

srednjom maksimalnom koncentracijom slobodnog sildenafila u plazmi od 18 ng/ml (38 nM). Vezanje 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 sildenafila. Ovaj metabolit posjeduje 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 sata.

Eliminacija

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

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Stariji

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

Oštećenje funkcije bubrega

U dobrovoljaca s blagim do umjerenim poremećajem bubrega (klirens kreatinina = 30 - 80 ml/min), nakon uzimanja jednokratne peroralne doze od 50 mg nije bilo promjena u farmakokinetici sildenafila. Srednja AUC i C_{max} N-dezmetil metabolita porasla je 126 % odnosno 73 %, u usporedbi s dobrovoljcima odgovarajućim po dobi, bez oštećenja bubrega. Međutim, zbog visoke varijabilnosti između ispitanika, ove razlike nisu bile statistički značajne. U dobrovoljaca s teškim poremećajem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min), klirens sildenafila 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 bubrega. Nadalje, vrijednosti AUC i C_{max} N-dezmetil metabolita su bile značajno povećane, 79 % odnosno 200 %.

Oštećenje funkcije jetre

U dobrovoljaca s blagom do umjerenom cirozom jetre (Child-Pugh A i B) klirens sildenafila bio je snižen, što je rezultiralo porastom AUC (84 %) i C_{max} (47 %) u usporedbi s dobrovoljcima odgovarajućim po dobi bez poremećaja jetre. Farmakokinetika sildenafila 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

Jezgra tablete

Celuloza, mikrokristalična
Kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
Karmelozanatrij, umrežena
Magnezijev stearat

Film ovojnica

Poli (vinil alkohol)
Titanijev dioksid (E171)
Makrogol
Talk
Boja indigo carmine aluminium lake (E132)
Hipromeloza
Triacetin

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Filmom obložene tablete pakirane su u Alu-PVC ili Alu-PVC/PVdC blistere, u kutijama koje sadrže 2, 4 ili 8 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sildenafil Sandoz 25 mg filmom obložene tablete: HR-H-561470876

Sildenafil Sandoz 50 mg filmom obložene tablete: HR-H-021318429

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

18. srpnja 2025./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-