

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ Dinamico

50 mg filmom obložena tableta

100 mg filmom obložena tableta

sildenafil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 filmom obložena tableta od 50 mg sadrži 70,240 mg sildenafilu u obliku citrata, što odgovara 50 mg sildenafilu.

1 filmom obložena tableta od 100 mg sadrži 140,480 mg sildenafilu u obliku citrata, što odgovara 100 mg sildenafilu.

Dinamico 50 mg tablete sadrže 3,26 mg laktoze

Dinamico 100 mg tablete sadrže 6,52 mg laktoze.

Za potpun popis pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Dinamico tablete 50 mg su plave, okrugle bikonveksne film tablete.

Dinamico tablete 100 mg su plave, ovalne bikonveksne film tablete, sa razdjelnom crtom na obje strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Dinamico je indiciran kod odraslih muškaraca sa erektilnom disfunkcijom, odnosno nemogućnosti postizanja ili održanja erekcije penisa, dovoljne za zadovoljavajuću seksualnu aktivnost.

Za učinkovitost sildenafilu potrebna je spolna stimulacija.

4.2 Doziranje i način upotrebe

Doziranje

Primjena kod odraslih osoba

Preporučena doza iznosi 50 mg, uzima se prema potrebi, oko jedan sat prije spolne aktivnosti. Ovisno o djelotvornosti i podnošljivosti doza se može povisiti do 100 mg ili smanjiti na najnižu dozu. Najveća preporučena doza je 100 mg. Najveća preporučena učestalost doziranja iznosi jednom dnevno.

Ukoliko se Dinamico tablete uzimaju s hranom, početak djelovanja može biti odgođen u poređenju sa uzimanjem natašte (vidjeti dio 5.2).

Posebne populacije bolesnika

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih osoba (≥ 65 godina starosti).

Oštećenje bubrežne funkcije

Preporuke za doziranje opisane u „Primjena kod odraslih osoba“ odnose se na bolesnike s blagim do umjerenim poremećajem bubrežne funkcije (klirens kreatinina = 30-80 ml/min).

Obzirom na smanjeni klirens sildenafilu kod teškog oštećenja bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min), treba uzeti u obzir nižu dozu. Ovisno o djelotvornosti i podnošljivosti doza se može povisiti na 50 mg i 100 mg, prema potrebi.

Oštećenje funkcije jetre

Obzirom na smanjeni klirens sildenafilu kod poremećaja funkcije jetre (npr. ciroze), treba uzeti u obzir nižu početnu dozu. Ovisno o djelotvornosti i podnošljivosti doza se može postepeno povisiti na 50 mg i 100 mg, prema potrebi.

Pedijatrijska populacija

Dinamico tablete nisu indicirane za osobe mlađe od 18 godina.

Primjena kod bolesnika koji uzimaju druge lijekove

Uz iznimku ritonavira kod kojeg se ne preporučuje istovremeno liječenje sa sildenafilom (vidjeti dio 4.4), treba razmotriti nižu početnu dozu kod bolesnika koji se istovremeno liječe CYP3A4 inhibitorima (vidjeti dio 4.5),

Kako bi se smanjio mogući rizik nastanka posturalne hipotenzije kod bolesnika koji primaju terapiju alfa-blokatorima, bolesnici trebaju biti stabilni na terapiji alfa-blokatorom prije započinjanja liječenja sildenafilom. Uz to, treba razmotriti nižu početnu dozu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Način primjene

Za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na sildenafil ili bilo koju pomoćnu supstancu koji su navedene u dijelu 6.1.

Shodno svojim poznatim učincima na put dušikovog oksida/cikličkog guanozin monofosfata (cGMP) (vidjeti dio 5.1), sildenafil dokazano povećava hipotenzivni učinak nitrata, pa je njegova istovremena primjena s donatorima dušikovog oksida (npr. amil nitritom) ili nitratima u bilo kojem obliku, kontraindicirana.

Istovremena primjena PDE5 inhibitora, uključujući sildenafil, sa stimulatorima gvanilat ciklaze, kao što je riociguat, je kontraindicirana jer potencijalno može dovesti do simptomatske hipotenzije (vidi dio 4.5).

Pripravke 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 teškim oblikom zatajenja srca).

Dinamico je kontraindicirano kod bolesnika koji su izgubili vid na jednom oku zbog ne-arterijske prednje ishemičke optičke neuropatije (NAION), bez obzira da li je ta epizoda povezana ili nije uz prethodnu izloženost PDE5 inhibitoru (vidjeti dio 4.4).

Sigurnost sildenafil na sljedeće podskupine bolesnika nije ispitana, pa je njegova primjena kod njih kontraindicirana: teški oblik zatajenja jetre, hipotenzija (krvni pritisak <90/50 mmHg), anamneza nedavnog 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 upotrebi

Za uspostavljanje dijagnoze erektilne disfunkcije i utvrđivanje njenih potencijalnih osnovnih uzroka, prije razmatranja farmakološkog liječenja potrebno je uzeti anamnezu i izvršiti fizikalni pregled.

Faktori kardiovaskularnog rizika

Prije početka bilo kakvog liječenja erektilne disfunkcije, potrebno je ljekarski utvrditi kardiovaskularni status bolesnika, budući da je uz spolnu aktivnost vezan izvjestan rizik. Sildenafil posjeduje vazodilatatorske osobine koje dovode do blagog i prolaznog sniženja krvnog pritiska (vidjeti dio 5.1). Prije propisivanja sildenafil, potrebno je pažljivo utvrditi da li kod bolesnika s određenim primarnim stanjima takvi vazodilatatorski učinci, naročito u kombinaciji sa spolnom aktivnošću, mogu uzrokovati neželjene reakcije. Bolesnici s povećanom osjetljivošću na vazodilatatore uključuju bolesnike s opstrukcijom lijevog ventrikularnog izlaznog trakta (npr. stenozom aorte, hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom) ili bolesnici s rijetkim sindromom sistemne multiple atrofije koja se manifestuje u obliku teškog poremećaja autonomne kontrole krvnog pritiska.

Sildenafil potiče hipotenzivni učinak nitrata (vidjeti dio 4.3).

Teški kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, nestabilna angina pectoris, iznenadna srčana smrt, ventrikularna aritmiju, cerebrovaskularna hemoragiju, prolazni ishemični napad, hipertenzija i hipotenzija, prijavljeni su u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet kao vremenski povezani sa primjenom sildenafil. Većini ovih slučajeva, ali ne i svima, prethodili su kardiovaskularni rizični faktori. Većina ovih pojava javila se tokom ili neposredno nakon spolnog odnosa, a tek nekoliko neposredno nakon uzimanja sildenafil bez spolne aktivnosti. Nije moguće utvrditi da li su ovi događaji u neposrednoj vezi s ovim ili drugim faktorima.

Prijapizam

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

Produžene erekcije i priapizam prijavljene su prilikom primjene sildenafilu nakon stavljanja lijeka u promet. U slučaju erekcije koja traje 4 sata, bolesnik mora odmah zatražiti ljekarsku pomoć. Ako se priapizam ne liječi odmah, moguće je oštećenje tkiva penisa i trajan gubitak potencije.

Istovremena upotreba sa drugim inhibitorima PDE5 ili drugim oblicima liječenja erektilne disfunkcije

Sigurnost i djelotvornost kombinacije sildenafilu s drugim inhibitorima PDE5 ili drugim terapijama za plućnu arterijsku hipertenziju (PAH) koje sadrže sildenafil (REVATIO) ili ostalim lijekovima za liječenje erektilne disfunkcije nije ispitana. Zbog toga, takve kombinacije se ne preporučuju.

Učinci na vid

Slučajevi poremećaja vida su prijavljeni spontano, vezano uz uzimanje sildenafilu i drugih PDE5 inhibitora (vidjeti dio 4.8). Slučajevi nearterijske prednje ishemičke optičke neuropatije, rijetkog stanja, prijavljeni su spontano i u opservacijskom ispitivanju vezano uz uzimanje sildenafilu i drugih PDE5 inhibitora (vidjeti dio 4.8). Bolesnika treba savjetovati da u slučaju iznenadnog oštećenja vida, odmah obustavi liječenje sildenafilom i obrati se ljekaru (vidjeti dio 4.3).

Istovremena primjena sa ritonaviro

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

Istovremena primjena sa alfa-blokatorima

Sildenafil treba koristiti s oprezom kod bolesnika koji uzimaju alfa blokatore budući da istovremeno uzimanje može dovesti to simptomatske hipotenzije kod manjeg broja osjetljivih osoba (vidjeti dio 4.5). Najvjerojatnije da će se to dogoditi unutar 4 sata od uzimanja sildenafilu. Kako bi se smanjila mogućnost razvoja posturalne hipotenzije, prije uvođenja liječenja sildenafilom bolesnici bi trebali biti hemodinamski stabilni na terapiji alfa-blokatorom. Treba razmotriti nižu početnu dozu sildenafilu (vidjeti dio 4.2). Dodatno, ljekari trebaju savjetovati bolesnicima što da učine u slučaju pojave simptoma posturalne hipotenzije.

Učinak na krvarenje

Ispitivanja s ljudskim trombocitima pokazuju da sildenafil potencira antiagregatorni učinak natrij nitroprusida *in vitro*. Ne postoje podaci o sigurnosti primjene sildenafilu kod bolesnika s poremećajima krvarenja ili aktivnim peptičkim ulkusom. Zbog toga, u takvim slučajevima treba propisati sildenafil samo nakon pažljive procjene koristi u odnosu na rizik.

Pomoćne supstance

Ove filmom obložene tablete sadrže laktozu. Dinamico ne bi trebali uzimati muškarci s rijetkim nasljednim problemima netolerancije galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze i nedostatne apsorpcije glukoze-galaktoze.

Žene

Dinamico tablete nisu indikovane za primjenu kod žena.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na sildenafil

In vitro studije

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

In vivo studije

Populacijska farmakokinetička analiza podataka kliničkih ispitivanja pokazuje smanjenje klirensa sildenafilu kod njegove istovremene primjene s inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, eritromicinom, cimetidinom). Iako istovremeno uzimanje sildenafilu i inhibitora CYP3A4 nije pokazalo povećanu učestalost neželjenih reakcija, u tim bi slučajevima početna doza sildenafilu bi trebala biti niža.

Istovremeno uzimanje inhibitora HIV proteaze ritonavira, 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} i 1000%-tno (jedanaest puta) 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 primjenjen samo sildenafil. To je u skladu sa značajnim učincima ritonavira na široki raspon lijekova koji ovise o P450. Sildenafil nije imao nikakav učinak na farmakokinetiku ritonavira. Na osnovu ovih farmakokinetičkih rezultata ne preporučuje se istovremeno uzimanje sildenafilu s ritonavirum (vidi poglavlje 4.4).

Istovremeno uzimanje inhibitora HIV proteaze sakvinavira, 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 veći učinci.

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

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

Jednostruke doze antacida (magnezij hidroksida/aluminij hidroksida) nisu djelovale na bioraspoloživost sildenafilu.

Uprkos činjenici da nisu provedena ispitivanja specifičnih interakcija sa svim lijekovima, populacijska farmakokinetička analiza nije otkrila nikakav učinak istovremeno primjenjenih lijekova na farmakokinetiku sildenafilu kada su bili klasificirani kao inhibitori CYP2C9 (kao npr. tolbutamid, varfarin, fenitoin), inhibitori CYP2D6 (kao npr. selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina, triciklički antidepresivi), diuretici, diuretici Henleove petlje, diuretici koji štede kalij, inhibitori enzima konverzije angiotenzina, blokatori kalcijevih kanala, beta-adrenorgički antagonisti ili induktori metabolizma CYP450 (npr. rifampicin, barbiturati). U ispitivanju sa zdravim muškim dobrovoljcima, istovremena 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 istovremena primjene jakih CYP3A4 induktora, kao što je rifampicin, očekuju veća smanjenja koncentracije sildenafilu u plazmi.

Nikorandil je hibrid aktivatora kalijevih kanala i nitrata. S obzirom na nitratsku komponentu postoji mogućnost ozbiljne interakcije sa sildenafilom.

Učinci sildenafilu na druge lijekove

In vitro studije

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 μM nakon preporučenih doza, nije vjerovatno 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 studije

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

Riociguat: Pretkliničke studije su pokazale aditivni sistemski učinak snižavanja krvnog pritiska, kada se PDE5 inhibitori koriste u kombinaciji sa riociguatom. U kliničkim studijama, riociguat je pokazao da povećava hipotenzivni učinak inhibitora PDE5. Nije bilo dokaza o povoljnom kliničkom učinku ove

kombinacije u istraživanoj populaciji. Istovremena primjena riociguat sa PDE5 inhibitorima, uključujući sildenafil, je kontraindikovana (vidjeti dio 4.3).

Istovremena primjena sildenafilu kod bolesnika koji uzimaju alfa-blokator može dovesti do simptomatske hipotenzije kod manjeg broja osjetljivih osoba. Najvjerojatnije da će se to dogoditi unutar 4 sata od uzimanja sildenafilu (vidi poglavlja 4.2 i 4.4). U tri specifična ispitivanja interakcije lijek-lijek, alfa blokator doksazosin (4 mg i 8 mg) i sildenafil (50 mg, 100 mg), primjenjeni su istovremeno kod bolesnika s benignom hiperplazijom prostate (BPH) stabiliziranim primjenom doksazosina. U ispitivanoj populaciji zabilježena su dodatna prosječna sniženja krvnog pritiska u ležećem položaju od 7/7 mmHg, 9/5 mmHg i 8/4 mmHg, kao i prosječna sniženja krvnog pritiska u stojećem položaju od 6/6 mmHg, 11/4 mmHg i 4/5 mmHg. Kada su sildenafil i doksazosin primjenjeni istovremeno kod bolesnika stabiliziranim na terapiji doksazinom, pojava simptomatske posturalne hipotenzije rijetko je prijavljena. Uočene su omaglice i osjećaj praznine u glavi, ali ne i sinkopa.

Nisu utvrđene značajne interakcije kod istovremenog uzimanja sildenafilu (50 mg) s tolbutamidom (250 mg) ili varfarinom (40 mg) koji se metaboliziraju pomoću CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) nije poticao produženje vremena krvarenja uzrokovanog acetilsalicilnom kiselinom (150 mg).

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

Prikupljeni podaci o slijedećim 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-adrenorgičkim blokatorima, nisu pokazali nikakvu razliku u profilu neželjenih reakcija, kod bolesnika koji su uzimali sildenafil u odnosu na placebo. U specifičnoj interakcijskoj studiji, u kojoj je sildenafil (100 mg) bio primjenjen s amlodipinom kod hipertenzivnih bolesnika, došlo je do dodatnog sniženja sistolnog krvnog pritiska od 8 mmHg. Odgovarajući dodatno sniženje dijastoličkog krvnog pritiska u ležećem položaju bilo je 7 mmHg. Ova dodatna sniženja krvnog pritiska bila su slične veličine onima koja su viđena kad je sildenafil sam bio primjenjivan kod zdravih dobrovoljaca (vidi poglavlje 5.1).

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

Kod 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).

Dodavanje jednokratne doze sildenafilu sakubitrilu/valsartanu u stanju dinamičke ravnoteže kod bolesnika s hipertenzijom bilo je povezano sa značajno većim smanjenjem krvnog pritiska, u poređenju s primjenom samo sakubitrila/valsartana. Stoga je nužan oprez kada se započne liječenje sildenafilom kod bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Dinamico tablete nisu indikovane za žene.

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolisana ispitivanja kod trudnica i dojilja.

Ispitivanja uticaja sildenafilu na reproduktivnu sposobnost štakora i zečeva, nakon oralne primjene sildenafilu, nisu pokazala značajne neželjene reakcije. Nije bilo učinaka na motilitet ili morfologiju spermija nakon jedne oralne doze od 100 mg sildenafilu kod zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 5.1).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Budući da su omaglica i promjene vida primjećene u kliničkim ispitivanjima sa sildenafilom, bolesnici bi trebali biti svjesni kako reaguju na Dinamico prije upravljanja vozilom ili mašinama.

4.8. Neželjene reakcije

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil sildenafilu zasniva se na praćenju 9570 bolesnika koji su dobivali sildenafil u preporučenim dozama, te su promatrani u 74 placebo kontrolisanih kliničkih studija. Najčešće prijavljivane neželjene reakcije iz tih kliničkih studija bile su glavobolja, crvenilo lica, dispepsija, nazalna kongestija, omaglica, mučnina, navale vrućine, smetnje vida, cijanopsija i zamagljen vid.

Neželjene reakcije iz postmarketinškog praćenja prikupljane su u razdoblju > 10 godina. Budući da nosiocu odobrenja za stavljanje lijeka u promet nisu prijavljene sve neželjene reakcije te nisu uvrštene u bazu neželjenih reakcija, njihova frekvencija ne može se pouzdano odrediti.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U niže prikazanoj tabeli, sve medicinski značajne neželjene reakcije, koje su zabilježene tokom kliničkih ispitivanja i čija je incidencija veća nego u placebo skupini, navedene su prema organskim sistemima i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$ do $1/1.000$).

Unutar grupiranja prema frekvenciji, neželjene reakcije su prikazane padajućim nizom u skladu s ozbiljnošću neželjenih reakcija.

Tablica 1. Medicinski važne neželjene reakcije čija učestalost je veća od učestalosti neželjenih reakcija zabilježnih pri primjeni placeba u kontroliranim kliničkim ispitivanjima te medicinske važne neželjene reakcije zabilježene nakon stavljanja lijeka na tržište

<i>Sistem organa</i>	<i>Vrlo često</i> ($\geq 1/10$)	<i>Često</i> ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	<i>Manje često</i> ($\geq 1/1.000$ i $< 1/100$)	<i>Rijetko</i> ($\geq 1/10.000$ i $< 1/1.000$)
<i>Infekcije i intestinacije</i>			Rinitis	
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>			Preosjetljivost	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Glavobolja	Omaglica	Somnolencija, hipoestezija	Cerebrovaskularni događaj, tranzitorna ishemička atak, napadi*, ponavljanje napada*, sinkopa
<i>Poremećaji oka</i>		Poremećaji percepcije boja**, poremećaji vida, zamagljen vid	Poremećaji suženja očiju***, bol u oku, fotofobija, fotopsija, hiperemija oka, osjećaj svjetlosti pri gledanju, konjuktivitis	Neartrejska prednja ishemička 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, neobični osjeti u oku, edem kapka, diskoloracija bjeloočnice
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			Vrtoglavica, tinitus	Gluhoća
<i>Srčani poremećaji</i>			Tahikardija, palpitacije	Iznenadna srčana smrt*, infarkt miokarda, ventrikularna aritmija*, fibrilacija atrija, nestabilna angina
<i>Vaskularni poremećaji</i>		Crvenilo uz osjećaj	Hipertenzija, hipotenzija	

		vrućine, navale vrućine		
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>		Nazalna kongestija	Epistaksa, sinusna kongestija	Stežanje u grlu, nazalni edem, suhoća nosne sluznice
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>		Mučnina, dispepsija	Gastroezofagealna refluksna bolest, povraćanje, bol u gornjem dijelu abdomena, suha usta	Oralna hipoestezija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			Osip	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)*, toksična epidermalna nekroliza (TEN)*
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>			Mialgija, bol u ekstremitetima	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>			Hematurija	
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>				Penilna hemoragija, priapizam*, hematospermija, produžena erekcija
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>			Bol u prsima, umor, osjećaj vrućine	
<i>Pretrage</i>			Ubrzan rad srca	

* Prijavljeno isključivo nakon stavljanja lijeka u promet

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

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

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjenu reakciju lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

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

Kod predoziranja sildenafilom potrebno je primijeniti uobičajene pomoćne mjere. Ne očekuje se da renalna dijaliza ubrza klirens, budući da se sildenafil u velikoj mjeri veže na bjelančevine plazme i ne eliminira se putem urina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Urološki preparati; lijekovi koji se primjenjuju kod erektilne disfunkcije, ATK oznaka: G04B E03.

Mehanizam djelovanja

Sildenafil je oralni pripravak za liječenje erektilne disfunkcije. U prirodnim situacijama, npr. sa spolnom stimulacijom, 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 guanilat ciklaze dovodeći do povećanja koncentracija cikličnog guanozin 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 u corpus cavernosum. Spolna stimulacija je potrebna kako bi sildenafil proizveo željene povoljne farmakološke učinke.

Farmakodinamički učinci

In vitro studije su pokazale 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 prenosa svjetla u retini. Kod najviših preporučenih doza, postoji 80 puta veća selektivnost nad PDE1, i više od 700 puta u poređenju sa 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 isoforma fosfodiesteraze uključena u kontrolu kontraktilnosti srca.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Dvije kliničke studije su bile specifično dizajnirane za ocijenjivanje vremenskog okvira nakon doziranja, tokom kojeg sildenafil može izazvati erekciju kao odgovor na spolnu stimulaciju. U studiji penilne pletizmografije (RigiScan) kod bolesnika u gladovanju, prosječno vrijeme nastupa kod onih koji su postigli erekciju od 60% rigiditeta (dovoljno za spolni odnos), bilo je 25 minuta (raspon 12-37 minuta) za sildenafil. U odvojenoj RigiScan studiji, sildenafil je još uvijek uspio izazvati erekciju kao odgovor na spolnu stimulaciju 4-5 sati nakon doziranja.

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

U ispitivanju hemodinamskih učinaka jednokratne oralne doze of 100 mg sildenafilu kod 14 bolesnika s teškom bolešću koronarnih arterija (>70% stenoze na najmanje jednoj koronarnoj arteriji), prosječni sistolni i dijastolni pritisak u mirovanju bili su sniženi za 7%, odnosno 6% u uporedbi s početnima. Prosječni plućni sistolni krvni pritisak se snizio za 9%. Sildenafil nije pokazao učinak na srčanu funkciju, i nije pogoršao protok krvi kroz sužene srčane arterije.

U dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju stresa izazvanog vježbanjem, procjenjeno je 144 bolesnika sa erektilnom disfunkcijom i hroničnom stabilnom anginom, koji su redovno uzimali osnovne antianginalne lijekove (osim nitrata). Nije bilo značajnih kliničkih razlika između sildenafilu i placebo u vremenu do popuštanja migrene.

Blage i prolazne razlike u raspoznavanju boja (plava/zelena), bile su zabilježene kod nekih ispitanika upotrebom Farnsworth-Munsell 100hue testa 1 sat nakon doze od 100 mg, bez očitih učinaka 2 sata nakon primjene doze. Pretpostavljeni mehanizam za ovu promjenu u raspoznavanju boja povezan je s inhibicijom PDE6, koji je uključen u kaskadu prijenosa svjetla u retini. Sildenafil nema učinaka na oštrinu vida ili osjetljivost na kontraste. U maloj studiji pod kontrolom placebo kod bolesnika sa

dokumentiranom ranom makularnom degeneracijom povezanom s 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 (vidjeti dio 4.6).

Dodatne informacije o kliničkim studijama

U kliničkim studijama sildenafil je bio primjenjivan kod 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%), povredom leđne moždine (0.6%), depresijom (5.2%), transuretralnom resekcijom prostate (3.7%), radikalnom prostatektomijom (3.3%). Sljedeće skupine nisu bili dobro zastupljene ili su bile isključene iz kliničkih studija: bolesnici s operativnim zahvatom zdjelice, bolesnici nakon zračenja, bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre i bolesnici s određenim kardiovaskularnim stanjima (vidi poglavlje 4.3.).

U studijama sa fiksnom dozom, omjeri bolesnika koji su prijavili da je liječenje popravilo njihove erekcije bili su 74% (50 mg) i 82% (100 mg), u poređenju s 25% kod placeba. U kontrolisanim kliničkim studijama, stopa prekida liječenja zbog sildenafil bila je niska i slična placebu.

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Sildenafil se brzo apsorbira. Najviše zabilježene plazmatske koncentracije postižu se tokom 30 do 120 min (srednje vrijeme 60 min) nakon oralnog uzimanja bez hrane. Srednja apsolutna oralna bioraspoloživost iznosi 41% (raspon 25-63%). Nakon oralne primjene sildenafil AUC i C_{max} rastu razmjerno dozi koja prelazi preporučeni raspon.

Ako se uzima s hranom, brzina apsorpcije sildenafil smanjuje se uz srednje usporenje t_{max} od 60 minuta i srednje smanjenje C_{max} od 29%.

Distribucija

Srednji volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_d) sildenafil je 105 l, što ukazuje na distribuciju u tkivima. Nakon jednokratne oralne doze od 100 mg, prosječna najviša ukupna plazmatska koncentracija sildenafil je približno 440 ng/ml (CV 40%). Budući da se 96% sildenafil (i njegovog glavnog cirkulirajućeg metabolita N-desmetila) veže na bjelančevine plazme, prosječna najviša slobodna plazmatska koncentracija sildenafil je 18 ng/ml (38 nM). Vezivanje na bjelančevine neovisno je o ukupnoj koncentraciji sildenafil.

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

Biotransformacija

Metabolizam sildenafil uglavnom se odvija putem mikrozomalnih enzima jetre CYP3A4 (glavni put) i CYP2C9 (sporedni put) hepatskih mikrosomalnih izoenzima. Glavni cirkulirajući metabolit rezultat je N-demetilacije sildenafil. 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 sildenafil. N-desmetil metabolit dalje se metabolizira sa završnim poluvremenom raspadanja od oko 4 h.

Eliminacija

Ukupni tjelesni klirens sildenafil je 41 l/h, sa završnim poluvremenom eliminacije od 3-5 h. Nakon oralne ili intravenske primjene izlučuje se u obliku metabolita uglavnom stolicom (oko 80% oralne doze), a u manjoj količini putem urina (oko 13% oralne doze).

Farmakokinetika kod posebnih skupina bolesnika

Stariji

Kod zdravih starijih dobrovoljaca (od 65 i više godina) bio je smanjen klirens sildenafil, što je rezultiralo približno 90% višim plazmatskim koncentracijama sildenafil i aktivnim N-desmetil 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 sildenafil bilo je oko 40%.

Poremećaj funkcije bubrega

Kod dobrovoljaca s blagim do srednje teškim poremećajem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30-80 ml/min), farmakokinetika sildenafil nije bila promijenjena nakon jednokratne oralne doze od 50 mg. Srednji AUC i C_{max} N-desmetil metabolita povećao se za 126% odnosno do 73%, u odnosu na dobrovoljce iste dobi bez poremećene funkcije bubrega. Međutim zbog velike varijabilnosti među subjektima, ove su razlike bile statistički neznačajne. Kod dobrovoljaca s teškim poremećajem bubrežne funkcije (klirens kreatinina <30 ml/min), klirens sildenafil 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-desmetil metabolita AUC i C_{max} značajno su porasle za 79% tj. 200%.

Poremećaj funkcije jetre

Kod 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 kod bolesnika s teškim poremećajem jetrene funkcije nije ispitivana.

5.3. Preklinički podaci o sigurnosti primjene

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Jezgra: celuloza, mikrokristalna; kroskarmeloza natrij; hidroksipropil celuloza; silicij dioksid, koloidni, bezvodni; magnezij stearat.

Film-ovojnica: hipromeloza; laktoza monohidrat; titan dioksid (E171); makrogol 4000; natrij citrat; boja indigo carmine (E132).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok trajanja

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Vrsta i sastav unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

Δ Dinamico 50 mg tablete 4(1x4) tablete u PVC/PVDC//Al blisteru

Δ Dinamico 100 mg tablete 4(1x4) tablete u PVC/PVDC//Al blisteru

6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

-/-

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept

7. Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište):

PLIVA Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25 Zagreb, Hrvatska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):

PLIVA Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25 Zagreb, Hrvatska

8. Naziv i adresa nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet

PLIVA d.o.o. Sarajevo

Trg heroja 10, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

9. Broj i datum odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Δ Dinamico 50 mg tablete (4 tablete): 04-07.3-2-1655/21 od 07.02.2022.

Δ Dinamico 100 mg tablete (4 tablete): 04-07.3-2-1656/21 od 07.02.2022.

Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka:

08.09.2023.godine