

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ **Sinegra**
50 mg
100 mg
film tableta
sildenafil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Sildenafil 50 mg - svaka tableta sadrži 70,24 mg sildenafil citrata, što je ekvivalentno 50 mg sildenafilu.

Sildenafil 100 mg - svaka tableta sadrži 140,48 mg sildenafil citrata, što je ekvivalentno 100 mg sildenafilu.

Listu pomoćnih supstanci pogledati u dijelu 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Sinegra 50 mg - plave film tablete oblika kvadrata sa zaobljenim ivicama, sa razdjelnim urezom na obje strane.

Sinegra 100 mg - plave film tablete oblika kvadrata sa zaobljenim ivicama, sa razdjelnim urezom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sinegra je indicirana kod odraslih muškaraca sa erektilnom disfunkcijom, odnosno nemogućnošću postizanja ili održavanja penilne erekcije dovoljne za zadovoljavajuću seksualnu aktivnost.

Da bi Sinegra djelovala, neophodna je seksualna stimulacija.

4.2. Doziranje i način upotrebe

Doziranje

Primjena kod 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 Sinegra uzima sa hranom, nastup djelovanja može biti odgođen u poređenju sa uzimanjem natašte (vidjeti dio 5.2.).

Posebne populacije pacijenata

Stariji pacijenti

Prilagođavanje doziranja kod starijih pacijenata nije neophodno (≥ 65 godina starosti).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Preporuke za doziranje opisane pod „Primjena kod odraslih osoba“ odnose se na pacijente sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina = 30-80 ml/min).

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

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Obzirom da je klirens sildenafilu smanjen kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (npr. ciroze), potrebno je razmotriti primjenu doze od 25 mg. Na osnovu djelotvornosti i podnošljivosti, doza se može postepeno povisiti na 50 mg sve do 100 mg prema potrebi.

Pedijatrijska populacija

Sinegra nije indicirana za primjenu kod osoba mlađih od 18 godina.

Primjena kod pacijenata koji uzimaju druge lijekove

Sa izuzetkom ritonavira, kod kojeg se istovremena primjena sa sildenafilom ne savjetuje (vidjeti dio 4.4.), kod pacijenata koji se istovremeno liječe CYP3A4 inhibitorima potrebno je razmotriti primjenu početne doze od 25 mg (vidjeti dio 4.5.).

Kako bi se smanjila mogućnost razvoja posturalne hipotenzije kod pacijenata koji dobivaju terapiju alfa-blokatorima, pacijenti moraju biti stabilizirani na terapiji alfa-blokatorima prije početka liječenja sildenafilom. Nadalje, potrebno je razmotriti početak liječenja sildenafilom u dozi od 25 mg (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Način primjene

Za oralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

U skladu sa njegovim poznatim efektima na put dušikovog oksida/cikličkog gvanozinmonofosfata (cGMP) (vidjeti dio 5.1.), ustanovljeno je da sildenafil pojačava hipotenzivne efekte nitrata, te je zbog toga kontraindicirana njegova istovremena primjena sa donorima dušikovog oksida (kao što je amilnitrit) ili nitratima u bilo kojem obliku.

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

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

Sinegra je kontraindicirana kod pacijenata koji su izgubili vid na jednom oku zbog neareritične anteriorne ishemijske optičke neuropatije (NAION), bez obzira je li ta epizoda bila u vezi ili ne sa prethodnom izloženošću PDE5 inhibitoru (vidjeti dio 4.4.).

Sigurnost sildenafilu nije ispitana u slijedećim podskupinama pacijenata, te je njegova primjena stoga kontraindicirana: teško oštećenje funkcije 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 dio tih pacijenata ima genetske poremećaje retinalnih fosfodiesteraza).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

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

Faktori kardiovaskularnog rizika

Prije početka bilo kojeg liječenja erektilne disfunkcije, ljekari moraju uzeti u obzir kardiovaskularni status svojih pacijenata jer postoji određeni stepen rizika za srce koji je povezan sa spolnom aktivnošću. Sildenafil ima vazodilatatorna svojstva, što rezultira blagim i prolaznim sniženjem krvnog pritiska (vidjeti dio 5.1.). Prije propisivanja sildenafilu ljekari moraju pažljivo razmotriti mogu li takvi vazodilatatorni efekti štetno uticati na njihove pacijente sa određenim primarnim bolestima, naročito u kombinaciji sa spolnom aktivnošću. Pacijenti sa povećanom osjetljivošću na vazodilatatore obuhvataju one sa opstrukcijom izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. aortna stenoza, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija) ili pacijente sa rijetkim sindromom multiple sustavne atrofije koja se manifestuje teškim poremećajem autonomne kontrole krvnog pritiska.

Sildenafil pojačava hipotenzivne efekte nitrata (vidjeti dio 4.3.).

Ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, nestabilnu anginu, iznenadnu srčanu smrt, ventrikularnu aritmiju, cerebrovaskularno krvarenje, tranzitorni ishemijski napad, hipertenziju i hipotenziju, bili su prijavljeni u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, vremenski povezani sa primjenom sildenafilu. Većina, ali ne svi od ovih pacijenata, imala je već od ranije prisutne kardiovaskularne faktore rizika. Za mnoge događaje je prijavljeno da su nastupili za vrijeme ili ubrzo

nakon spolnog odnosa, a za nekolicinu da su nastali ubrzo nakon primjene sildenafilu bez spolne aktivnosti. Nije moguće odrediti jesu li ti događaji povezani direktno sa tim ili sa drugim faktorima.

Prijapizam

Lijekove za liječenje erektilne disfunkcije, uključujući sildenafil, potrebno je sa oprezom primjenjivati kod pacijenata sa anatomskom deformacijom penisa (kao što su angulacija, kavernoza fibroza ili Peyronieva bolest) ili kod pacijenata koji imaju stanja koja ih mogu predisponirati za priapizam (kao što su anemija srpastih stanica, multipli mijelom ili leukemija). Produžene erekcije i priapizam prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet prilikom primjene sildenafilu. U slučaju erekcije koja traje duže od 4 sata, pacijent mora odmah zatražiti ljekarsku pomoć. Ako se priapizam ne liječi odmah, moguće je oštećenje tkiva penisa i trajan gubitak potencije.

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

Učinci na vid

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

Istovremena primjena sa ritonavikom

Istovremena primjena sildenafilu sa ritonavikom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Istovremena primjena sa alfa-blokatorima

Prilikom primjene sildenafilu kod pacijenata koji uzimaju alfa-blokatore savjetuje se oprez jer istovremena 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, pacijenti 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, ljekari trebaju savjetovati pacijente šta uraditi u slučaju pojave simptoma posturalne hipotenzije.

Učinak na krvarenje

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

Pomoćne supstance

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

Žene

Sinegra nije indicirana za upotrebu kod žena.

4.5. Interakcije sa lijekovima i drugi oblici interakcija

Efekti drugih lijekova na sildenafil

In vitro ispitivanja

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

In vivo ispitivanja

Populacijska farmakokinetička analiza podataka iz kliničkog ispitivanja pokazuje smanjenje klirensa sildenafilu kada se primjenjuje istovremeno sa inhibitorima CYP3A4 (kao što su ketokonazol,

eritromicin, cimetidin). Iako kod tih pacijenata nije opažena povećana incidencija štetnih događaja, kod istovremene primjene sildenafilu sa inhibitorima CYP3A4, potrebno je razmotriti primjenu početne doze 25 mg.

Istovremena 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 poređenju sa približno 5 ng/ml kada se sildenafil davao zasebno. To je u skladu sa izraženim efektima ritonavira na široki spektar supstrata P450. Sildenafil nije imao učinak na farmakokinetiku ritonavira. S obzirom na te farmakokinetičke rezultate, istovremena primjena sildenafilu sa ritonavirima se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.) te ni u kom slučaju maksimalna doza sildenafilu ne smije premašiti 25 mg unutar 48 sati.

Istovremena 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 povećanjem C_{max} sildenafilu i 210%-tnim porastom AUC-a sildenafilu. Sildenafil nije imao efekat na farmakokinetiku sakvinavira (vidjeti dio 4.2.). Očekuje se da bi jači inhibitori CYP3A4 kao što su ketokonazol i itraconazol imali veće efekte.

Kod primjene jednokratne doze od 100 mg sildenafilu sa eritromicinom, umjerenim inhibitorom CYP3A4, u stanju dinamičke ravnoteže (500 mg dva puta dnevno tokom 5 dana) uočen je 182%-tni porast sistemske izloženosti sildenafilu (AUC). Kod normalnih, zdravih muških dobrovoljaca, nije bilo dokaza o uticaju azitromicina (500 mg dnevno tokom 3 dana) na AUC, C_{max} , t_{max} , konstantu brzine eliminacije ili poluvrijeme sildenafilu ili njegovog glavnog cirkulirajućeg metabolita. Cimetidin (800 mg), inhibitor citohroma P450 i nespecifični inhibitor CYP3A4 uzrokovao je 56%-tni porast koncentracije sildenafilu u plazmi kada se primjenjuje istodobno sa sildenafilom (50 mg) kod zdravih dobrovoljaca.

Sok od grejpa slab je inhibitor CYP3A4 uključenog u metabolizam u zidu crijeva i može izazvati umjereni porast razine sildenafilu u plazmi.

Jednokratne doze antacida (magnezij hidroksida/aluminij hidroksida) nisu uticale na bioraspoloživost sildenafilu.

Iako specifična ispitivanja interakcija nisu provedena za sve lijekove, populacijska farmakokinetička analiza nije pokazivala efekte istovremeno primijenjenih terapija na farmakokinetiku sildenafilu, grupisanih 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, 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 istodobne primjene jakih CYP3A4 induktora, kao što je rifampicin, očekuju veća smanjenja koncentracije sildenafilu u plazmi.

Nikorandil je hibrid aktivatora kalijevih kanala i nitrata. Zbog svoje nitratne komponente ima potencijal ozbiljnih interakcija sa sildenafilom.

Efekti sildenafilu na druge lijekove

In vitro ispitivanja

Sildenafil je slab inhibitor citohroma P450 izoformi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 ($IC_{50} >150 \mu M$). S obzirom da su nakon preporučenih doza maksimalne koncentracije sildenafilu u plazmi približno $1 \mu M$, nije vjerovatno da će sildenafil 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 sa njegovim poznatim uticajima 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 istovremena primjena sa donorima dušikovog oksida ili nitratima u bilo kojem obliku (vidjeti dio 4.3.).

Riociguat: Pretklinička ispitivanja su pokazala aditivan učinak na snižavanje krvnog pritiska kada su se PDE5 inhibitori koristili 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).

Istovremena primjena sildenafilu kod pacijenata 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 lijek-lijek interakcija alfa-blokator doksazosin (4 mg i 8 mg) i sildenafil (25 mg, 50 mg ili 100 mg) primijenjeni su istovremeno kod pacijenata sa benignom hiperplazijom prostate (BHP) stabiliziranim na terapiji doksazosinom. U ispitivanoj populaciji uočena su dodatna sniženja krvnog pritiska u ležećem položaju srednjih vrijednosti od 7/7 mmHg, 9/5 mmHg odnosno 8/4 mmHg, te dodatna sniženja krvnog pritiska u stojećem položaju srednjih vrijednosti od 6/6 mmHg, 11/4 mmHg odnosno 4/5 mmHg. Kada su sildenafil i doksazosin istovremeno primjenjivani pacijentima stabiliziranim na terapiji doksazosinom, bilo je povremenih izvještaja o pacijentima koji su imali simptomatsku posturalnu hipotenziju. Ti izvještaji obuhvatali su nesvjesticu i ošamućenost, ali ne sinkopu.

Nisu zabilježene značajne interakcije kod istovremene primjene sildenafilu (50 mg) sa tolbutamidom (250 mg) ili varfarinom (40 mg), lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) nije potencirao produženje vremena krvarenja izazvano acetilsalicilnom 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 združenih podataka sljedećih klasa antihipertenzivnih lijekova: diuretika, beta-blokatora, ACE inhibitora, antagonista angiotenzina II, antihipertenzivnih lijekova (vazodilatatora i onih sa centralnim djelovanjem), blokatora adrenergičkog neurona, blokatora kalcijevih kanala i blokatora alfaadrenoceptora, nije pokazala razlike u profilu nuspojava kod pacijenata koji uzimaju sildenafil u poređenju sa liječenjem placebo. U specifičnom ispitivanju interakcije gdje se sildenafil (100 mg) primjenjivao istovremeno sa amlodipinom kod pacijenata sa hipertenzijom, došlo je do dodatnog sniženja sistoličkog krvnog pritiska u ležećem položaju od 8 mmHg. Odgovarajuće dodatno sniženje dijastoličkog krvnog pritiska u ležećem položaju iznosilo je 7 mmHg. Ova dodatna sniženja krvnog pritiska bila su po jačini slična onima koja su uočena kod zasebne primjene sildenafilu kod zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 5.1.).

Sildenafil (100 mg) nije uticao na farmakokinetiku stanja dinamičke ravnoteže inhibitora HIV proteaze, sakvinavira i ritonavira, koji su supstrati 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 pacijenata 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 pacijenata liječenih sakubitrilom/valsartanom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Sinegra nije indicirana za primjenu kod žena.

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

Nakon oralne primjene sildenafilu u ispitivanjima reprodukcije kod štakora i kunića nisu opažene značajne nuspojave.

Nije bilo učinka 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).

Obzirom da su nesvjestica i poremećaj vida zabilježeni u kliničkim ispitivanjima sa sildenafilom, pacijenti moraju biti svjesni na koji način oni reaguju na lijek Sinegra prije upravljanja vozilima ili rada na mašinama.

4.8. Neželjena djelovanja

Sažetak sigurnosnog profila

Profil sigurnosti sildenafilu temelji se na podacima dobivenim na 9570 pacijenata u 74 dvostruko-slijepa, placebom kontrolisana klinička ispitivanja. Najčešće zabilježena neželjena djelovanja u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata liječenih sildenafilom bila su glavobolja, crvenilo uz osjećaj vrućine, dispepsija, kongestija nosa, nesvjestica, mučnina, navale vrućine, poremećaji vida, cijanopsija i zamagljen vid. Neželjena djelovanja nakon stavljanja sildenafilu u promet prikupljena su u razdoblju procijenjenom na >10 godina. S obzirom da sva neželjena djelovanja nisu prijavljena nositelju odobrenja i nisu uključena u bazu podataka o sigurnosti primjene lijeka, njihovu učestalost nije moguće pouzdano odrediti.

Tabelarni prikaz neželjenih djelovanja

U donjoj tabeli navedena su sva medicinski značajna neželjena djelovanja koja su se javila u kliničkim ispitivanjima sa incidencijom većom nego kod placeba, razvrstana prema organskim sistemima i učestalosti (vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)).

Unutar svake skupine učestalosti, neželjena djelovanja su prikazana u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 1. Medicinski značajna neželjena djelovanja zabilježena sa incidencijom većom od placeba u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima i medicinski značajna neželjena djelovanja zabilježena u razdoblju nakon stavljanja sildenafilu u promet

Klasifikacija organskih sistema	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Infekcije i infestacije			rinitis	
Poremećaji imunog sistema			Preosjetljivost	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Nesvjestica	Somnolencija, hipoestezija	Cerebrovaskularni inzult, tranzitorni ishemijski napad, napadaji*, ponavljanje napadaja*, sinkopa
Poremećaji oka		Vizuelni poremećaji percepcije boja**, poremećaji vida, zamagljen vid	Poremećaji suzenja**, bol u oku, fotofobija, fotopsija, hiperemija oka, osjećaj svjetlosti pri gledanju, konjunktivitis	Neareritična anteriorna ishemijska optička neuropatija (NAION)*, retinalna vaskularna okluzija*, retinalno krvarenje, arteriosklerotska retinopatija, poremećaj mrežnice, glaukom, defekt vidnog polja, diplopija, smanjena oštrina vida, miopija, astenopija, flotirajuće mutnine staklastog tijela, poremećaj šarenice, midrijaza,

				svjetlosne aureole, edem oka, oticanje oka, poremećaj oka, konjunktivalna hiperemija, iritacija oka, neuobičajeni osjeti u oku, edem kapka, diskoloracija bjeloočnice
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica, tinitus	Gluhoća
Srčani poremećaji			Palpitacije, tahikardija	Iznenadna kardijalna smrt*, infarkt miokarda, ventrikularna aritmija*, fibrilacija atrija, nestabilna angina
Krvožilni poremećaji		Crvenilo uz osjećaj vrućine, navale vrućine	Hipertenzija, hipotenzija	
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja		Nazalna kongestija	Epistaksa, sinusna kongestija	Stezanje u grlu, nazalni edem, suhoća nosne sluznice
Poremećaji gastrointestinalnog sistema		Mučnina, dispepsija	Gastroezofagealna refluksna bolest, povraćanje, bol u gornjem dijelu abdomena, suha usta	Oralna hipoestezija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip	Stevens-Johnson sindrom (SJS)*, toksična epidermalna nekroliza (TEN)*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			Mialgija, bol u ekstremitetima	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema			Hematurija	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				Penilna hemoragija, prijavizam*, hematospermija, produžena erekcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Bol u grudima, umor, osjećaj vrućine	
Pretrage			Ubrzan rad srca	

* Prijavljeno isključivo nakon stavljanja lijeka u promet

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

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

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva 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 neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo 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 neželjena dejstva 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 Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

U ispitivanjima sa jednokratnim dozama do 800 mg primijenjenim na dobrovoljcima, neželjena djelovanja su bila slična onim uočenim pri nižim dozama, međutim stope incidencije i težina bile su povećane. Doze od 200 mg nisu rezultirale povećanom djelotvornošću, već je porasla incidencija neželjenih djelovanja (glavobolja, crvenilo uz osjećaj vrućine, omaglica, dispepsija, nazalna kongestija, promijenjen vid).

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

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: urološki lijekovi, lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije
ATC kod: G04BE03

Mehanizam djelovanja

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

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

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

Farmakodinamički efekti

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 sa PDE6 koja je uključena u fototransdukcijski put u mrežnici. Kod maksimalnih preporučenih doza prisutna je 80 puta veća selektivnost u poređenju sa PDE1, te preko 700 puta u poređenju sa PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. Posebno, sildenafil ima preko 4000 puta veću selektivnost za PDE5 u poređenju sa PDE3, cAMP-specifičnoj izoformi fosfodiesteraze uključenoj u kontrolu kontraktlnosti srca.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Dva klinička ispitivanja posebno su dizajnirana kako bi se procijenio vremenski okvir nakon doziranja tokom kojeg bi sildenafil mogao dovesti do erekcije u odgovoru na seksualnu stimulaciju. Ispitivanjem kod pacijenata natašte pomoću penilne pletizmografije (RigiScan) srednje vrijeme do pojave za one koji su postigli erekciju od 60% rigiditeta (dovoljno za spolni odnos) iznosilo 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 pritiska koje u većini slučajeva ne dovodi do kliničkih efekata. Srednje maksimalno sniženje sistoličkog krvnog pritiska u ležećem položaju nakon oralnog doziranja sildenafilom od 100 mg iznosilo je 8,4 mmHg. Odgovarajuća promjena dijastoličkog krvnog pritiska u ležećem položaju iznosila je 5,5 mmHg. Ova sniženja krvnog pritiska su u skladu sa vazodilatatornim efektima sildenafilom, vjerojatno zbog povišenih vrijednosti cGMP u glatkim mišićima krvnih žila. Jednokratne oralne doze sildenafilom do 100 mg kod zdravih dobrovoljaca nisu dovele do klinički značajnih efekata na EKG.

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

U dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju stresa izazvanog vježbanjem procijenjeno je 144 pacijenata sa erektilnom disfunkcijom i hroničnom stabilnom anginom koji su redovno uzimali lijekove protiv angine (osim nitrata). Nisu uočene klinički značajne razlike između sildenafilom i placebo u vremenu do popuštanja angine.

Blage i prolazne razlike u raspoznavanju boja (plava/zelena) opažene su kod nekih ispitanika uz primjenu Farnsworth-Munsell 100 hue testa 1 sat nakon doze od 100 mg, bez efekata 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 efekata na oštrinu vida ili osjetljivost na kontraste. U malom placebo kontrolisanom ispitivanju pacijenata sa zabilježenom ranom makularnom degeneracijom povezanoj 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 sildenafilom od 100 mg kod 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 pacijenata u dobi od 19-87 godina. Zastupljene su sljedeće skupine pacijenata: stariji (19,9%), bolesnici sa hipertenzijom (30,9%), dijabetes melitusom (20,3%), ishemijskom 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 dobro zastupljene ili su isključene iz kliničkih ispitivanja: pacijenti sa operacijom u području zdjelice, pacijenti nakon radioterapije, pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre i pacijenti sa određenim kardiovaskularnim stanjima (vidjeti dio 4.3.). U ispitivanjima sa fiksnom dozom, udjeli pacijenata koji su prijavili da im je liječenje poboljšalo erekciju iznosili su 62% (25 mg), 74% (50 mg) i 82% (100 mg) u poređenju sa 25% kod placebo. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima stopa odustalih zbog sildenafilom bila je niska i slična placebo.

Uzimajući u obzir sva ispitivanja, udio pacijenata 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%), povreda leđne moždine (83%), depresija (75%). Sigurnost i djelotvornost sildenafilom bila je održana u dugotrajnim ispitivanjima.

Pedijatrijska populacija

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

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

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

Prilikom uzimanja sildenafilu 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) sildenafilu iznosi 105 l što upućuje na distribuciju u tkiva. Nakon jednokratne oralne doze od 100 mg srednja maksimalna ukupna koncentracija sildenafilu u plazmi iznosi približno 440 ng/ml (CV 40%). Obzirom da je sildenafil (i njegov glavni cirkulirajući N-desmetil metabolit) 96% vezan na proteine u plazmi, to rezultira srednjom maksimalnom koncentracijom slobodnog sildenafilu u plazmi od 18 ng/ml (38 nM). Vezivanje na proteine ne ovisi o ukupnim koncentracijama lijeka.

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Farmakokinetika u posebnim skupinama pacijenata

Stariji

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

Insuficijencija bubrega

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

Insuficijencija jetre

Kod dobrovoljaca sa blagom do umjerenom cirozom jetre (Child-Pugh A i B) klirens sildenafilu bio je snižen, što je rezultiralo porastom AUC (84%) i C_{max} (47%) u poređenju sa dobrovoljcima odgovarajućim po dobi bez oštećenja funkcije jetre. Farmakokinetika sildenafilu kod pacijenata sa 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. FARMACEUTSKE KARAKTERISTIKE

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Kalcij hidrogen fosfat, anhidrovani (dibazični anhidrovani kalcij fosfat)

Mikrokristalna celuloza PH 102

Kroskarmeloza natrij

Silika koloidna, anhidrovana (Aerosil 200)

Magnezij stearat

Film obloge br. 14 (Opadry II Blue 85F20578)*

*Sastav film obloge br. 14 (Opadry II Blue 85F20578): polivinil alkohol, makrogol/PEG 3350 (makrogol 4000), titanij dioksid (E171), talk (E553B), FD&C blue #2/indigo carmine aluminium lake (E132), žuti željezo oksid (E172).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

4 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja lijeka

Providni PVC/PE/PVDC-Al blisteri.

4 film tablete/1 blister/1 kutija

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

Nema dostupnih informacija o potencijalnom štetnom djelovanju ovog preparata na okoliš. Potrebno je prije odlaganja konsultovati lokalne procedure i regulativu.

7. PROIZVOĐAČ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.

Inkilap Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No: 14

Ümraniye 34768 İstanbul Türkiye

Proizvođač gotovog lijeka

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.

Sancaklar Mahallesi Eski Akçakoca Caddesi No: 299

81100 Düzce Türkiye

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Nobel Lijek d.o.o. Sarajevo

Hasiba Brankovica 9, 71 000 Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sinegra, film tableta, 4 x 50 mg: 04-07.3-2-3872/25 od 23.09.2025.

Sinegra, film tableta, 4 x 100 mg: 04-07.3-2-3873/25 od 23.09.2025.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA
23.09.2025.