

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Sasah 50 mg raspadljivi film za usta

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki raspadljivi film za usta sadrži 50 mg sildenafilu u obliku sildenafilcitrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljivi film za usta.

Sasah 50 mg raspadljivi film za usta

Plavi, pravokutni, neprozirni, neljepljivi, raspadljivi film za usta dimenzije 30 x 40 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

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

Kako bi Sasah 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 na 100 mg ili sniziti na 25 mg (ova jačina dostupna je u različitim oblicima doziranja). Najveća preporučena doza je 100 mg. Najveća preporučena učestalost doziranja iznosi jednom dnevno. Ako se Sasah uzima s hranom, nastup učinka može biti odgođen u usporedbi s uzimanjem natašte (vidjeti dio 5.2).

##### Posebne populacije bolesnika

##### Starije osobe

Prilagodbe doziranja u starijih bolesnika nisu potrebne ( $\geq 65$  godina starosti).

##### Oštećenje 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 sildenafilu smanjen u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega

(klirens kreatinina < 30 ml/min), potrebno je razmotriti primjenu doze od 25 mg (ova jačina dostupna je u različitim oblicima doziranja). Na temelju djelotvornosti i podnošljivosti doza se može povisiti na do 100 mg prema potrebi.

#### Oštećenje funkcije jetre

Budući da je klirens sildenafilila smanjen u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (npr. ciroza), potrebno je razmotriti primjenu doze od 25 mg (ova jačina dostupna je u različitim oblicima doziranja). Na temelju djelotvornosti i podnošljivosti doza se može povisiti na do 100 mg prema potrebi.

#### Pedijatrijska populacija

Sasah 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 preporučuje (vidjeti dio 4.4), u bolesnika koji se istodobno liječe inhibitorima CYP3A4 potrebno je razmotriti primjenu početne doze od 25 mg (ova jačina dostupna je u različitim oblicima doziranja) (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).

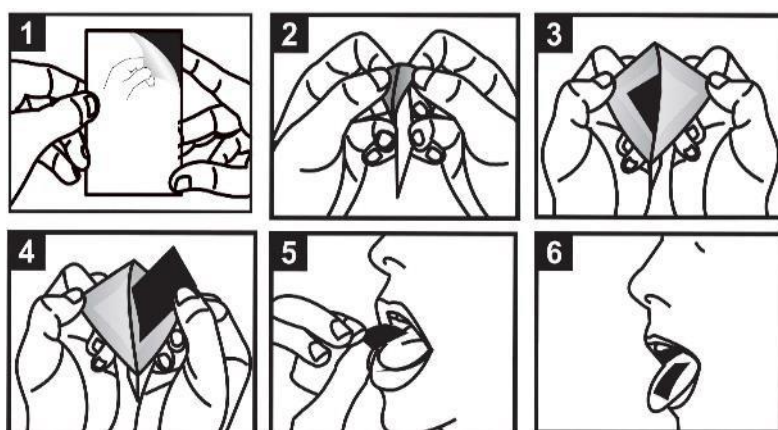
#### Način primjene

Sasah je dostupan kao 50 mg raspadljivi film za usta za primjenu kroz usta. Ako se želi, Sasah se također može uzimati s vodom.

Raspadljivi film za usta zapakiran je u troslojnu laminiranu aluminijsku vrećicu. Bolesnike treba uputiti da ne uklanjaju film iz vrećice do neposredno prije doziranja. Vrećicu zatim treba otvoriti povlačenjem suhim rukama i staviti film na jezik, na kojem će se otopiti i progutati zajedno sa slinom.

#### Upute za uporabu

Važno: ne rukujte raspadljivim filmom za usta mokrim rukama!



#### **Upute za uporabu:**

**Korak 1** Držite vrećicu stražnjom stranom okrenutom prema sebi. Pronađite strelicu sa strane, koja se nalazi u gornjem lijevom kutu vrećice, i držite je sa stranom okrenutom prema gore. Vrećica je djelomično zatvorena s te strane dvjema izloženim preklopima.

**Korak 2** Držite dva izložena preklopa vrećice na oznaci strelice. Nježnim pokretima povlačenja počnite razdvajati oba preklopa vrećice u suprotnim smjerovima odvajajući tako dva sloja vrećice.

**Korak 3** Nastavite povlačiti sve dok se dva sloja vrećice gotovo ne odvoje. Raspadljivi film za usta sada je vidljiv unutar vrećice. Nema potrebe u potpunosti odvojiti oba sloja vrećice da biste došli do raspadljivog filma za usta.

**Korak 4, 5 i 6** Pažljivo izvadite raspadljivi film za usta iz vrećice i stavite ga na vrh jezika. Sam će se otopiti u roku od nekoliko sekundi.

### 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 inhibitora PDE5, uključujući sildenafil, zajedno sa stimulatorima gvanilat ciklaze, kao što je riocigvat, kontraindicirana je 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 je kontraindiciran u bolesnika koji su izgubili vid na jednom oku zbog neareritične anteriorne ishemijske optičke neuropatije (NAION) bez obzira na to je li ta epizoda bila u vezi s prethodnom izloženošću inhibitoru PDE5 ili ne (vidjeti dio 4.4).

Sigurnost sildenafil nije ispitana u sljedećim podskupinama bolesnika te je njegova primjena stoga kontraindicirana: teško oštećenje funkcije 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 izvršiti fizikalni pregled radi dijagnoze erektilne disfunkcije i određivanja mogućih podležućih 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 sildenafil liječnici moraju pažljivo razmotriti mogu li takvi vazodilatatorni učinci štetno utjecati na njihove bolesnike s

određenim podležećim stanjima, 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 sistemske atrofije koja se očituje 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 sildenafilila.

Većina, ali ne svi od ovih bolesnika, imala je već od ranije prisutne kardiovaskularne čimbenike rizika. Za mnoge događaje prijavljeno je da su nastupili za vrijeme ili ubrzo nakon spolnog odnosa, a za nekolicinu da su nastali ubrzo nakon primjene sildenafilila bez spolne aktivnosti. Nije moguće odrediti jesu li ti događaji povezani izravno s tim ili s drugim čimbenicima.

### Prijapizam

Sredstva za liječenje erektilne disfunkcije, uključujući sildenafil, treba oprezno primjenjivati u bolesnika s anatomskom deformacijom penisa (kao što su angulacija, kavernoza 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 sildenafilila 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 sildenafilila s drugim inhibitorima PDE5, s drugim terapijama za plućnu arterijsku hipertenziju (PAH) koje sadrže sildenafil (REVATIO) ili s drugim oblicima liječenja erektilne disfunkcije nije ispitana. Stoga se primjena takvih kombinacija ne preporučuje.

### Učinci na vid

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

### Istodobna primjena s ritonavirom

Istodobna primjena sildenafilila s ritonavirom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

### Istodobna primjena s alfa-blokatorima

Prilikom primjene sildenafilu u bolesnika koji uzimaju alfa-blokator preporučuje se oprez jer istodobna primjena može dovesti do simptomatske hipotenzije u manjeg broja osjetljivih osoba (vidjeti dio 4.5). Do toga će najvjerojatnije doći unutar 4 sata od 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 (ova jačina dostupna je u različitim oblicima doziranja; vidjeti dio 4.2). Osim toga, liječnici trebaju savjetovati bolesnike što učiniti u slučaju pojave simptoma posturalne hipotenzije.

### Učinak na krvarenje

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

### Žene

Sasah nije namijenjen za primjenu u žena.

Sadrži natrij

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

Ovaj lijek sadrži 18 mg propilenglikola (E 1520) u svakom filmu.

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

### Učinci drugih lijekova na sildenafil

#### *In vitro ispitivanja*

Metabolizam sildenafilu uglavnom je posredovan izoformama 3A4 (glavni put) i 2C9 (sporedni put) citokroma P450 (CYP). 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 (ova jačina dostupna je u različitim oblicima doziranja).

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-a 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 učinak na farmakokinetiku ritonavira. S obzirom na te farmakokinetičke rezultate istodobna primjena sildenafilu s ritonavikom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4) te ni u kojem slučaju maksimalna doza sildenafilu ne smije premašiti 25 mg (ova jačina dostupna je u različitim oblicima doziranja) 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-a sildenafilu. Sildenafil nije imao učinka na farmakokinetiku sakvinavira (vidjeti dio 4.2). Očekuje se da bi jači inhibitori CYP3A4 kao što su ketokonazol i itraconazol 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 sistemske 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 slab je inhibitor CYP3A4 uključenog u metabolizam u stijenci crijeva i može izazvati umjereni porast razina sildenafilu u plazmi.

Jednokratne doze antacida (magnezijev hidroksid / aluminijski 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, triciklični antidepresivi), tiazid i srodni diuretici, diuretici Henleove petlje i oni koji štede kalij, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, blokatori kalcijevih kanala, antagonisti beta-adrenoreceptora ili induktori metabolizma CYP450 (kao što su rifampicin, barbiturati). U ispitivanju sa zdravim muškim dobrovoljcima istodobna primjena antagonista endotelina, bosentana (induktor CYP3A4 [umjereni], CYP2C9 i moguće CYP2C19) u stanju dinamičke ravnoteže (125 mg dva puta dnevno) sa sildenafilom u stanju dinamičke ravnoteže (80 mg tri puta dnevno) rezultirala je sa 62,6 %-tnim smanjenjem AUC-a, odnosno 55,4 %-tnim smanjenjem  $C_{max}$  sildenafilu. Zbog toga se kod istodobne primjene jakih induktora CYP3A4, 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 ozbiljnih interakcija sa sildenafilom.

#### Učinci sildenafilu na druge lijekove

##### *In vitro ispitivanja*

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

Riocigvat: Preklinička ispitivanja pokazala su aditivan sistemski učinak na sniženje krvnog tlaka kada se inhibitori PDE5 koriste u kombinaciji sa riocigvatom. U kliničkim ispitivanjima riocigvat je pokazao da pojačava hipotenzivni učinak inhibitora PDE5. U ispitivanoj skupini nije dokazan povoljan klinički učinak kombinirane terapije. Istodobna upotreba riocigvata s inhibitorima PDE5, uključujući sildenafil, je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena sildenafilu u bolesnika koji primaju terapiju alfa-blokatorom može dovesti do simptomatske hipotenzije u manjeg broja osjetljivih osoba. Do toga će najvjerojatnije doći unutar 4 sata od primjene doze sildenafilu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). U tri specifična ispitivanja interakcije lijek-lijek 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 dodatna sniženja krvnog tlaka u ležećem položaju srednjih vrijednosti od 7/7 mmHg, 9/5 mmHg odnosno 8/4 mmHg te dodatna sniženja krvnog tlaka u stojećem položaju srednjih vrijednosti od 6/6 mmHg, 11/4 mmHg odnosno 4/5 mmHg. Kada su sildenafil i doksazosin istodobno primjenjivani u bolesnika stabiliziranih na terapiji doksazosinom, bilo je povremenih izvješća o bolesnicima koji su imali simptomatsku posturalnu hipotenziju. Ta izvješća obuhvaćala su omaglicu i ošamućenost, ali ne sinkopu.

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

Sildenafil (50 mg) nije potencirao produljenje vremena krvarenja izazvano acetilsalicilnom kiselinom (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nije potencirao hipotenzivne učinke alkohola u 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 u bolesnika koji uzimaju sildenafil u usporedbi s liječenjem placebo. 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 uočena kod zasebne primjene sildenafilu na 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 dnevno) rezultira 49,8 %-tnim povećanjem AUC-a bosentana i 42 %-tnim povećanjem  $C_{max}$  bosentana (125 mg dva puta dnevno).

Dodatak jednokratne doze sildenafilu sakubitrilu/valsartanu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s hipertenzijom bio je povezan sa značajno većim sniženjem krvnog tlaka u usporedbi s primjenom sakubitrila/valsartana zasebno. Stoga je potreban oprez kada se započinje s primjenom sildenafilu u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Sildenafil nije namijenjen za primjenu u žena.

Nisu provedena odgovarajuća ili kontrolirana ispitivanja u trudnica ili dojilja.

Nakon peroralne primjene sildenafilu 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 sildenafilu kod zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 5.1).

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

Sildenafil malo utječe 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 reagiraju na sildenafil prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Profil sigurnosti sildenafilu temelji se na podacima dobivenim od 9570 bolesnika koji su sudjelovali u 74 dvostruko slijepa, placebo 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.

##### Tablični popis nuspojava

U donjoj tablici navedene su sve medicinski značajne nuspojave koje su se javile u kliničkim ispitivanjima s incidencijom većom od placebo 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 ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1: Medicinski značajne nuspojave zabilježene s incidencijom većom od placebo 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 ( $\geq 1/10\ 000$ 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, zamagljeni vid	Poremećaj suzenja očiju***, bol u oku, fotofobija, fotopsija, hiperemija oka, osjećaj svjetline pri gledanju, konjuktivitis	Nearteritična anteriorna ishemijska optička neuropatija (NAION)*, 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, konjuktivalna 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	

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Često (<math>\geq 1/100</math> i &lt; 1/10)</b>	<b>Manje često (<math>\geq 1/1000</math> i &lt; 1/100)</b>	<b>Rijetko (<math>\geq 1/10\ 000</math> i &lt; 1/1000)</b>
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		Nazalna kongestija	Epistaksa, sinusna kongestija	Stezanje u grlu, nazalni edem, suhoća nosne sluznice
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina, dispepsija	Gastroezofagealna refluksna bolest, povraćanje, bol u gornjem dijelu abdomena, suha usta	Oralna hipoestezija
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, prijavizam*, hematospermija, produžena erekcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Bol u prsima, 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 radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **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 nuspojave (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: G04B E03

#### Mehanizam djelovanja

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

Fiziološki mehanizam odgovoran za erekciju penisa uključuje otpuštanje dušikovog oksida (NO) u korpus kavernoza tijekom seksualne stimulacije. Dušikov oksid zatim aktivira enzim gvanilat ciklazu, što rezultira porastom razina cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP), dovodeći 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 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 jači je 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 u usporedbi s PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. Posebno, sildenafil ima preko 4000 puta veću selektivnost za PDE5 u usporedbi s PDE3, cAMP-specifičnoj izoformi fosfodiesteraze uključenoj u kontrolu kontraktilnosti srca.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

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

Sildenafil uzrokuje blago i prolazno sniženje krvnog tlaka koje u većini slučajeva ne dovodi do kliničkih učinaka. Srednje maksimalno sniženje sistoličkog krvnog tlaka

u ležećem položaju nakon oralnog doziranja sildenafilu 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 u skladu su s vazodilatatornim učincima sildenafilu, vjerojatno zbog povišenih vrijednosti cGMP u glatkim mišićima krvnih žila. Jednokratne oralne doze sildenafilu do 100 mg u zdravih dobrovoljaca nisu dovela do klinički značajnih učinaka na EKG.

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

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju stresa izazvanog vježbanjem procjenjivano 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 sildenafilu i placebo 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 učinak na oštrinu vida ili osjetljivost na kontrast. U malom placebo kontroliranom ispitivanju bolesnika s dokumentiranom ranom makularnom degeneracijom povezano 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 sildenafilu 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 u 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 placebo. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima stopa odustalih zbog sildenafilu bila je niska i slična placebo. 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 %), ishemijska bolest srca (69 %), hipertenzija (68 %), TURP (61 %), radikalna prostatektomija (43 %), ozljeda leđne moždine (83 %), depresija (75 %). Sigurnost i djelotvornost sildenafilu bila je održana u dugotrajnim ispitivanjima.

## 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 sildenafil AUC i  $C_{\max}$  rastu proporcionalno s dozom u preporučenom rasponu doze (25 – 100 mg).

Prilikom uzimanja sildenafil s hranom brzina apsorpcije smanjena je 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 upućuje na distribuciju u tkiva. Nakon jednokratne oralne doze od 100 mg srednja maksimalna ukupna koncentracija sildenafil 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 sildenafil 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 sildenafil. Ovaj metabolit ima profil selektivnosti za fosfodiesterazu koji je sličan sildenafilu te *in vitro* djelovanje na PDE5 koje iznosi približno 50 % od onog za ishodišni lijek. Koncentracije ovog metabolita u plazmi iznose približno 40 % od onih opaženih za sildenafil. N-dezmetil metabolit dalje se metabolizira, s terminalnim poluvremenom od približno 4 sata.

### Eliminacija

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

### Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

#### *Starije osobe*

Zdravi, stariji dobrovoljci (65 godina ili stariji) imali su smanjeni klirens sildenafil, što je rezultiralo približno 90 % višim koncentracijama sildenafil 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 sildenafil u plazmi iznosio je približno 40 %.

### *Insuficijencija bubrega*

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

### *Insuficijencija jetre*

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

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

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

hipromeloza 50 cP (E 464)  
propilenglikol (E 1520)  
povidon (PVP K30)  
natrijev karbonat, bezvodni  
polisorbat 80  
poli(vinilni alkohol)  
sukraloza  
hipromeloza 15 cP (E 464)  
natrijev laurilsulfat  
neotam  
masker gorčine (B.T.M.) aroma maline  
ulje mente, djelomično dementolizirano  
boja FD & C plava 1 (E 133)

### **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**

Svaki raspadljivi film za usta zapakiran je u trostruko laminiranu folijsku vrećicu.

Pakiranje s 2, 4, 6, 8 ili 10 raspadljivih filmova za usta u kutiji.

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 nacionalnim propisima.

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

Novatin Limited  
230, Second floor  
Eucharistic Congress Road  
Mosta, MST 9039  
Malta

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-074322911

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

Datum prvog odobrenja: 03. studenoga 2022.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

21. kolovoza 2023.