

Збирен извештај за особините на лекот

SINEGRA (СИНЕГРА) 50 mg

SINEGRA (СИНЕГРА) 100 mg

Филм-обложени таблети

1.ЗАШТИТНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

SINEGRA (СИНЕГРА) 50 mg филм-обложени таблети.

SINEGRA (СИНЕГРА) 100 mg филм-обложени таблети.

2.КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета (**SINEGRA (СИНЕГРА) 50 mg филм-обложени таблети**) содржи 70.24 mg на силденафил цитрат кој е еквивалентен на на 50 mg на силденафил.

Секоја таблета (**SINEGRA (СИНЕГРА) 100 mg филм-обложени таблети**) содржи 140.48 mg на силденафил цитрат кој е еквивалентен на на 100 mg на силденафил.

Ексципиенси со познат ефект:

За комплетна листа на ексципиенси погледнете во делот 6.1

3.ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети

Претставуваат сино обоени, со заоблено квадратест облик и засек на двете страни, филм-обложени таблети.

4.КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Лекот **СИНЕГРА** е индициран за третман на еректилна дисфункција кај мажи, кои не можат да постигнат или да одржат доволна ерекцијата за постигнување на задоволителен сексуален однос.

За да биде ефикасна **СИНЕГРА**, потребна е сексуална стимулација.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Употреба кај возрасни

Препорачаната доза од 50 mg се зема по потреба отприлика 1 час пред сексуалната активност. Во зависност од ефикасноста и толерантноста, дозата може да се зголеми до 100 mg или да се намали до 25 mg. Максималната препорачана доза изнесува 100 mg. Максималната фреквенцијата на дозирање е еднаш во денот. Ако **СИНЕГРА** се зема со храна, почетокот на дејството на лекот може да биде одложен во споредба со земањето на **СИНЕГРА**, на гладно (види дел 5.2).



Специјални популации

Повозрасни пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата кај повозрасни пациенти (≥ 65 години).

Пациенти со бубрежни оштетувања

Препораките за дозирање се опишани во делот "Употреба кај возрасни" и се однесува на пациенти со благо до умерено ренално оштетување (креатинин клиренс=30-80 ml/min).

Бидејќи клиренсот на силденафил е намален кај пациенти со тешко ренално оштетување (креатинин клиренс < 30 ml/min), кај овие пациенти треба да се земе во предвид користење на доза од 25 mg. Врз основа на ефикасноста и подносливоста, дозата може да се зголеми до 50 mg, па до 100 mg ако е потребно.

Пациенти со оштетување на црниот дроб

Бидејќи клиренсот на силденафил е намален кај пациенти со оштетување на црниот дроб (на пример цироза), кај овие пациенти треба да се земе во предвид користење на доза од 25 mg. Врз основа на ефикасноста и подносливоста, дозата може да се зголеми до 50 mg, па до 100 mg, ако е потребно.

Педијатриска популација

Лекот **СИНЕГРА** не е индициран за употреба кај лица помлади од 18 години.

Употреба кај пациенти кои земаат други лекови

Со исклучок на ритонавир за кој не се препорачува ко-администрација со силденафил (види дел 4.4), кај пациенти кои примаат истовремена терапија со инхибитори на СУР3А4, треба да се земе во предвид користење на почетна доза од 25 mg (види дел 4.5).

Со цел да се минимизира потенцијалот за развој на постурална хипотензија кај пациенти кои примаат алфа-блокатори, прво треба да се стабилизира терапијата со алфа блокатори пред иницирање на терапијата со силденафил. Покрај тоа, кај овие пациенти треба да се земе во предвид доза од 25 mg како иницијална доза (види дел 4.4 и 4.5).

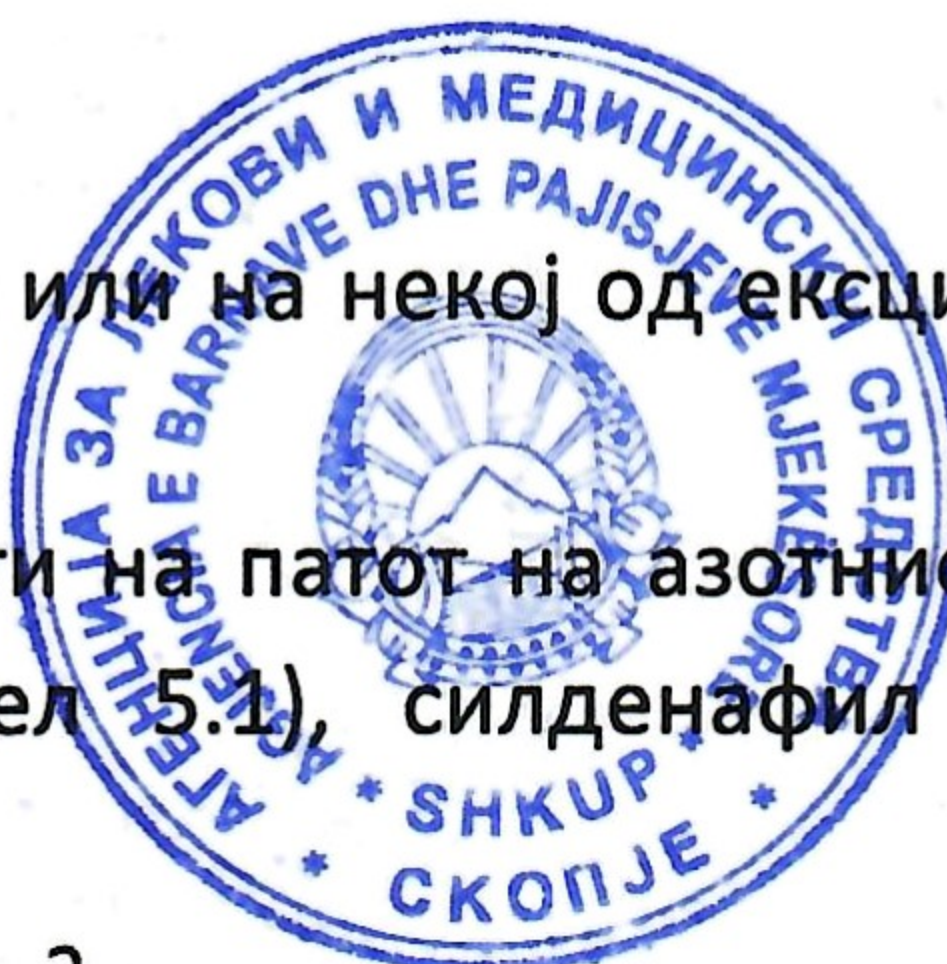
Начин на употреба

За перорална употреба.

4.3. Контраиндикации

Преосетливост кон активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во делот 6.1.

Во согласност со неговите познати ефекти на патот на азотниот оксид и цикличниот гванозин монофосфат (сGMP) (види дел 5.1), силденафил се покажал дека ги



потенцира хипотензивните ефекти на нитратите, па поради тоа, ко-администрација со донори на азотен оксид (како што амил нитрит) или нитрати во било која форма е контраиндицирана.

Истовремена употреба на PDE5 инхибиторите, вклучително и силденафил со стимулатори на гванилат-циклаза, како што е риоцигуат, е зконтраиндицирана бидејќи може да доведе до симптоматска хипотензија (види дел 4.5).

Лековите кои се користат за третман на еректилна дисфункција, вклучувајќи ги и оние кои содржат силденафил, не треба да се користат кај мажи за кои не е препорачлива сексуалната активност (на пр. пациенти со сериозни кардиоваскуларни нарушувања како нестабилна ангина или тешка срцева слабост).

Лекот **СИНЕГРА** е контраиндициран кај пациенти кои го загубиле видот на едното око поради неартериска антериорна исхемична оптичка невропатија (NAION), без оглед на тоа дали оваа епизода имала врска со претходно изложување на PDE5 инхибитори (види дел 4.4).

Безбедноста на силденафил не е испитувана во следниве под-групи на пациенти и затоа употреба е контраиндицирана: тешка хепатална инсуфициенција, хипотензија (крвен притисок < 90/50 mmHg), поновата историја на мозочен удар или миокарден инфаркт и познати наследни ретинални дегенеративни заболувања, како што е ретинитис пигментоза (малцинство од овие пациенти имаат генетски нарушувања на ретиналните фосфодиестерази).

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Треба да се земат во предвид медицинската историја и физикалниот преглед за да се дијагностицира еректилна дисфункција и да се утврдат потенцијалните причините, пред да се земе во предвид започнување со фармаколошки третман.

Кардиоваскуларни ризик фактори

Пред да се започне со било каков третман за еректилна дисфункција, лекарите треба да го разгледаат кардиоваскуларниот статус на пациентот, бидејќи степенот на срцев ризик е поврзан со сексуална активност. Силденафил има вазодилаторно својство, што резултира со појава на лесно и минливо намалување на крвниот притисок (види дел 5.1). Пред препишување на силденафил, лекарите треба внимателно да одредат дали на нивните пациенти со одредени постоечки болести може негативно да им влијание таквиот вазодилаторен ефект, особено во комбинација со сексуална активност. Пациентите со зголемена осетливост на вазодилатори се пациенти кои боледуваат од лева вентрикуларна опструкција (на пример, аортна стеноза, хипертрофична опструктивна кардиомиопатија), или пак оние со редок синдром на мултипла системска атрофија која се манифестира како сериозно нарушена автономната контрола на крвниот притисок.

СИНЕГРА го потенцира хипотензивното дејство на нитратите (види дел 4.3).



Сериозни кардиоваскуларни несакани дејства, вклучувајќи миокарден инфаркт, нестабилна ангина, ненадејна срцева смрт, вентрикуларна аритмија, цереброваскуларна хеморагија, транзиторен исхемичен удар, хипертензија и хипотензија се пријавени пост-маркетиншки и во асоцијација со употребата на силденафил. Повеќето, но не и сите овие пациенти имале претходно постоечките кардиоваскуларни ризик фактори. Многу од овие несакани дејства биле пријавени дека се случиле за време на или кратко време по сексуалниот однос, а неколку биле пријавени кратко време по употребата на силденафил без сексуална активност. Не може да се утврди дали овие настани се поврзани директно со овие или со други фактори.

Пријапизам

Лекови кои се користат за третман на ерекtilна дисфункција, вклучувајќи ги и оние кои содржат силденафил, треба да се користат со претпазливост кај пациенти со анатомска деформација на пенисот (како што ангулација, кавернозна фиброза или Пејронијева болест), или кај пациенти кои имаат предиспонирачки услови за појава на пријапизам (како што се српеста анемија, мултипла миелома или леукемија).

Пролонгирана ерекција и пријапизам се пријавени при користење на силденафил во пост-маркетиншкото следење на лекот. Во случај на ерекција која трае подолго од 4 часа, пациентот треба веднаш да побара медицинска помош. Ако пријапизамот не се третира веднаш, како резултат на тоа може да настане оштетување или трајно губење на моќта на пенисот.

Истовремената употреба со други PDE5 инхибитори или друг третман за ерекtilна дисфункција

Безбедноста и ефикасноста на комбинации на силденафил со други PDE5 инхибитори или други лекови за третман на пулмонарна артериска хипертензија (PAH) кои содржат силденафил (REVATIO), или други терапии за ерекtilна дисфункција сеуште не е испитувана. Затоа, не се препорачува употребата на вакви комбинации.

Ефекти врз гледањето

Биле пријавени случаи во кои се јавувале визуелни оштетувања после користење на силденафил или други инхибитори на PDE5 (види дел 4.8). Исто така е пријавена појава на неартеритична антериорна исхемична оптичка невропатија, ретка состојба, во студија поврзана со дозата на силденафил и други PDE5 инхибитори (види 4.8). Пациентите треба да се советуваат дека во случај на ненадеен визуелен дефект, треба да престанат со земање на **СИНЕГРА** и треба да се консултираат со својот лекар (види дел 4.3).

Истовремената употреба со ритонавир

Ко-администрација на силденафил со ритонавир не се препорачува (види дел 4.5).



Истовремената употреба со алфа-блокатори

Потребна е претпазливост кога силденафил се администрира кај пациенти кои земаат алфа блокатори, ваквата ко-администрација може да доведе до појава на симптоматска хипотензија (види поглавје 4.5). Ова е најверојатно да се случи во рок од 4 часа по земање на силденафил. Со цел да се минимизира потенцијалот за развој на постурална хипотензија, терапијата со алфа-блокатори кај пациентите треба да биде хемодинамиски стабилизирана, пред почетокот на терапијата со силденафил.

Во овој случај треба да се земе во предвид пропишување на почетна доза од 25 mg силденафил (види дел 4.2). Покрај тоа, лекарите треба да ги советуваат пациентите што да прават во случај ако им се јават симптоми на постурална хипотензија.

Ефект на крварење

Студиите спроведени со човечки тромбоцити укажуваат на тоа дека силденафил го потенцира антиагрегатниот ефект на натриум нитропрусид *in vitro*. Нема информации за безбедноста при администрацијата на силденафил кај пациенти со нарушување на крварењето или активен пептичен улкус. Затоа кај овие пациенти силденафил може да се администрира само по внимателна проценка на користа и ризикот.

Жени

Лекот **СИНЕГРА** не е индициран за употреба кај жени.

4.5. Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракции

Ефекти на други лекови врз силденафил

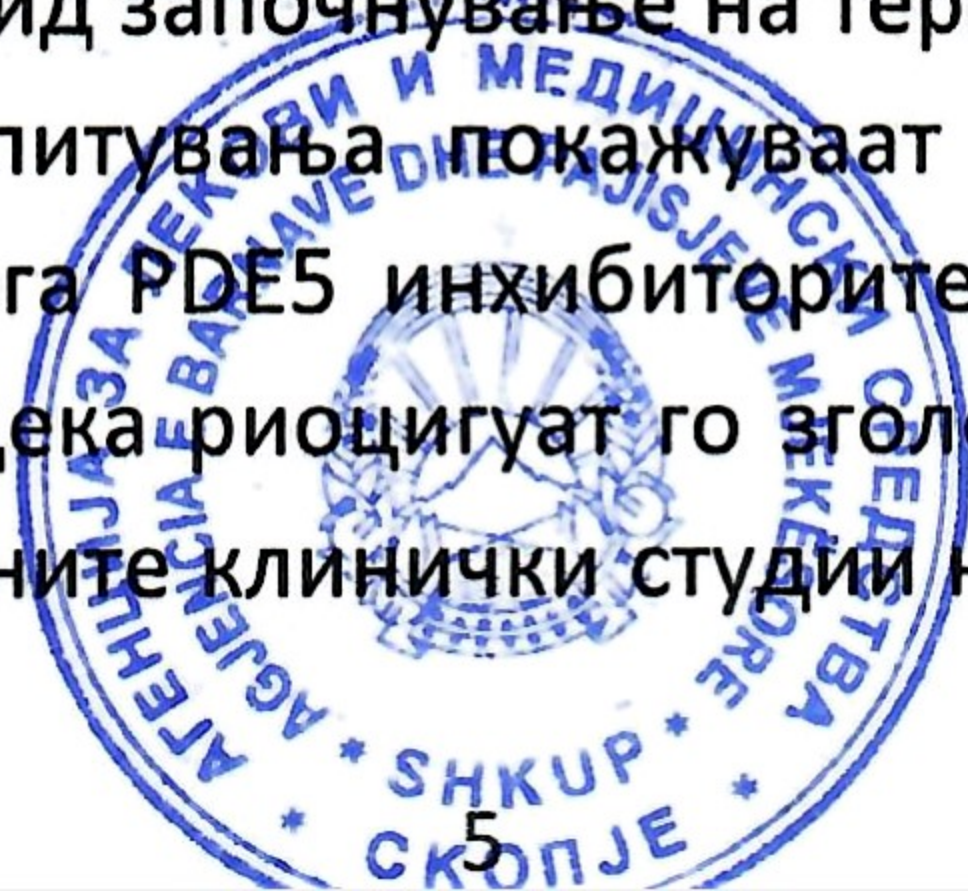
In vitro студии

Метаболизмот на силденафил главно е посредуван преку цитохром P450 (CYP) изоформите: 3A4 (главен пат) и 2C9 (спореден пат). Затоа инхибиторите на овие изоензими може да го намалат клиренсот на силденафил додека пак индукторите на овие изоензими може да го зголемат клиренсот на силденафил.

In vivo студии

Податоците од фармакокинетските анализи на популацијата за време на клиничкото испитување укажуваат на намалување на клиренсот на силденафил при ко-администрација со инхибитори на CYP3A4 (како што се кетоназол, еритромицин, циметидин). Иако не е забележана зголемена инциденца на несакани ефекти кај овие пациенти, кога силденафил се администрира истовремено со инхибитори на CYP3A4, сепак треба да се земе во предвид започнување на терапијата со доза од 25 mg.

Риоцигуат: предклиничките испитувања покажуваат дополнително намалување на системскиот крвен притисок кога PDE5 инхибиторите се комбинираат со риоцигуат. Клиничките студии докажуваат дека риоцигуат го зголемува хипотензивниот ефект на PDE5 инхибиторите. Во направените клинички студии нема доказ за корисен клинички



ефект од оваа комбинација. Истовремена употреба на риоцигугат и PDE5 инхибитори, вклучително и силденафил, е контраиндицирана (види дел 4.3).

Ко-администрација со инхибиторот на HIV протеаза-ритонавир, кој е високо потентен P450 инхибитор, во стабилна состојба (500 mg два пати дневно) со силденафил (100 mg еднаш дневно) резултира со 300 % (4 пати) зголемување на C_{max} и 1.000 % (11 пати) зголемување на плазматскиот AUC на силденафил. После 24 часа, плазматските концентрации на силденафил се уште изнесуваат околу 200 ng/ml, во споредба со околу 5 ng/ml кога силденафил бил администриран самостојно. Ова е во согласност со забележаните ефекти на ритонавир врз широк спектар на P450 супстрати. Силденафил нема никаков ефект врз фармакокинетиката на ритонавир. Врз основа на овие фармакокинетски резултати, не се препорачува истовремена употреба на силденафил со ритонавир (види дел 4.4), и во секој случај, максималната доза на силденафил никако не треба да надминува 25 mg во рок од 48 часа.

Ко-администрација на инхибиторот на HIV протеаза сакинавир кој претставува CYP3A4 инхибитор, во steady state (1200 mg три пати на ден) со силденафил (100 mg еднаш дневно) резултира со 140 % зголемување на C_{max} и зголемување од 210 % на AUC на силденафил. Силденафил нема ефект врз фармакокинетиката на саквинавир (види дел 4.2). Посилни инхибитори на CYP3A4, како што се кетоконазол и итраконазол се очекува да имаат поголем ефект.

Кога еднократна доза од 100 mg на силденафил била администрирана заедно со еритромицин кој претставува умерен CYP3A4 инхибитор, во steady state (500 mg два пати на ден во тек на 5 дена), се јавило зголемување од 182 % во системска експозиција на силденафил (AUC). Кај нормални здрави машки доброволци, не се најдени докази за ефектот на азитромицин (500 mg дневно во текот на 3 дена) на AUC, C_{max} , T_{max} , константна на елиминација или последователниот полуживот на силденафил или неговите главни циркулирачки метаболити. Циметидинот (800 mg), инхибитор на цитохром P450 и неспецифични CYP3A4 инхибитор, предизвикува зголемување за 56 % на плазматските концентрации на силденафил кога се ко-администрира со силденафил (50 mg) кај здрави волонтери.

Сокот од грејпфрут е слаб инхибитор на CYP3A4 и може да доведе до умерени зголемувања на плазматските концентрации на силденафил.

Поединечни дози на антациди (магнезиум хидроксид/алуминиум хидроксид) не влијаат на биорасположивоста на силденафил.

Иако не биле спроведени студии за специфична интеракција, за сите лекови, сепак фармакокинетската анализа на населението покажала дека истовременото користење на силденафил со CYP2C9 инхибиторите (како што се толбутамид, варфарин, фенитоин), CYP2D6 инхибитори (како што е селективен серотонински инхибитори, трицикличен антидепресиви), тиазидни и сродни диуретици и диуретици кои штедат калиум, инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим, блокатори на калциумови канали, бета-адренорецепторни антагонисти или индуктори на CYP450 (како што се рифампицин, барбитурати) немаат ефект врз фармакокинетиката на силденафил. Во



една студија изведена на здрави доброволци, истовремената употреба на антагонисти на ендотелин, босentan, (на умерен индуктор на CYP3A4, CYP2C9 и можеби на CYP2C19) во steady state (125 mg два пати на ден) со sildenafil во steady state (80 mg три пати на ден) резултирала со намалување за 62,6 % и 55,4 % на AUC и C_{max} на sildenafil, соодветно. Затоа истовремената администрација на силни CYP3A4 индуктори, како rifampin, се очекува да предизвика поголемо намалување на плазматските концентрации на sildenafil.

Никорандил е хибрид од активатор на калиум каналот и нитрат. Поради присуството на нитрат, тој има потенцијал да предизвика сериозна интеракција со sildenafil. Ефекти на sildenafil во други лекови

In vitro studies
Во согласност со неговите познати ефекти врз патот на азотниот оксид и cGMP (види дел 5.1), sildenafil се покажал дека го потенцира хипотензивното дејство на нитратите, па поради тоа ко-администрација со донори на азотен оксид или нитрати во било која форма е контраиндицирана (види дел 4.3).

In vitro studies
Sildenafil е слаб инхибитор на цитохром P450 изоформи 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (IC₅₀ > 150 μM). Со орал на тоа дека врот на плазма концентрација на sildenafil од околу 1 μM по препорачаната доза, веројатно е дека sildenafil ќе го промени клиренсот на супстратите на овие изоензими.
Не постојат податоци за меѓусебното дејство на sildenafil и специфични фосфодиестеразни инхибитори, како теофилин или дилтијамол.

Исторремена администрација на sildenafil со алфа блокатори може да доведе до појава на симптоматска хипотензија. Ова е најверојатно да се случи во рамките на 4 часа по земање на sildenafil (види дел 4.2 и 4.4). Во три студии за специфични лек-лек интеракција, алфа-блокаторот доксазосин (4 mg и 8 mg) и sildenafil (25 mg, 50 mg или 100 mg) биле администрирани истовремено кај пациенти со бенигна хиперплазија на простата кај кои терапијата со доксазосин била стабилизирана. Во овие студии, било забележано дополнително намалување на крвниот притисок во легната положба на 7/7 mmHg, 9/5 mmHg и 8/4 mmHg, и дополнително намалување на крвниот притисок во стоечка положба на 6/6 mmHg, 11/4 mmHg и 4/5 mmHg, соодветно. Кога sildenafil и доксазосин биле администрирани истовремено кај пациенти со стабилизирана терапија со доксазосин, имало чести извештаи за појава на симптоматска постурална хипотензија кај пациентите. Овие извештаи вклучуваат појава на симптоми како вртоглавост и заматаност од сонце, но не појава на синкопа.

Нема значајна интеракција при ко-администрација на sildenafil (50 mg) со толутамид (250 mg) или варфарин (40 mg), кои се метаболизираат преку CYP2C9.

Силденафил (50 mg) не го продолжува времето на крварење предизвикано од ацетил салицилна киселина (150 mg).

Силденафил (50 mg) не го зголемува хипотензивното дејство на алкохол кај здрави доброволци со средно максимално ниво на алкохол во крвта од 80 mg/dl.

Следниве класи на антихипертензивни лекови; диуретици, бета-блокатори, АКЕ инхибитори, ангиотензин II антагонисти, вазодилататори, антихипертензивни лекови со централно дејство, адренергични блокатори, блокатори на калциумовите канали и алфарецепторни блокатори, не направиле разлика во профилот на негативни ефекти кај пациенти кои истовремено ги користеле со силденафил во споредба со плацебо. Во една специфична студија за интеракции, каде што силденафил (100 mg) бил ко-администриран со амлодипин, кај хипертензивни пациенти, било предизвикано намалување на спиналниот систолниот крвен притисок во лежечка позиција до 8 mmHg. Соодветно на тоа било предизвикано и намалување на спиналниот дијастолен крвен притисок до 7 mmHg. Овие дополнителни намалувања на крвниот притисок се од слична големина како и оние кои се јавуваат кога силденафил бил администриран сам кај здрави доброволци (види дел 5.1).

Силденафил (100 mg) не влијае на фармакокинетиката при steady state на ХИВ протеаза инхибитори, саквинавир и ритонавир, од кои и двете се на CYP3A4 супстрати. Кај здрави машки доброволци, силденафил во steady state (80 mg три пати на ден) предизвикува зголемување за 49,8 % на AUC и зголемување од 42 % на C_{max} на босентан (125 mg два пати дневно).

4.6. Плодност, бременост и доење

Лекот **СИНЕГРА** не е индициран за употреба кај жени.

Не постојат соодветни и добро контролирани студии за неговото користење кај бремени жени или доилки.

Не се откриени релевантни несакани ефекти при студии за репродукција кај стаорци и зајаци по орална администрација на силденафил.

Нема ефект врз подвижноста на сперматозоидите или морфологија по единечна 100 mg орална доза на силденафил кај здрави волонтери (види дел 5.1).

4.7. Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

СИНЕГРА може да има мало влијание врз способноста за возење и управување со машини.

Симптоми како вртоглавица и пореметувања во видот биле пријавени при клиничките испитувања со силденафил. Пациентите треба да бидат свесни за тоа како реагираат на **СИНЕГРА**, пред да почна да возат или да управуваат со машини.

4.8. Несакани дејства

Преглед на профилот на безбедност



Безбедносниот профил на силденафил е направен врз основа на 74 двојно слепи, плацебо-контролирани клинички студии изведени на 9570 пациенти. Најчесто пријавувани несакани реакции во клинички студии кај пациенти кои биле третирани со силденафил биле главоболка, црвенило, диспепсија, назална конгестија, вртоглавица, гадење, топли бранови, визуелни нарушувања, цијанопсија и заматен вид.

Несакани реакции од постмаркетиншкото следење се собирани во период > 10 години. Бидејќи сите несакани реакции не се пријавени на носителот на одобрувањето и не се вклучени во базата на податоци за безбедноста, фреквенциите на овие реакции не може да се утврдат.

Табеларна листа на несакани дејства

Во табелата подолу сите медицински важни негативни реакции, кои се случиле во клиничките испитувања со инциденца поголема од плацебо се наведени по класа на органски системи и фреквенција (многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1 / 10000$ до $1/1000$)).

Покрај тоа, вклучени се и медицински важни несакани дејства со непозната фреквенција кои се пријавени во постмаркетиншкото следење на лекот.

Во рамките на секоја група, несаканите ефекти се презентирани со редоследно намалување на сериозност.

Табела 1: Медицински важни несакани реакции пријавени со инциденца поголема од плацебо кои се појавиле во контролирани клинички студии и медицински важни несакани реакции пријавени во постмаркетиншкото следење на лекот.

Класа на органи систем	Многу чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)
Инфекции и инфестации			Ринитис	
Пореметувања на имуниот систем			Хиперсензитивност	
Пореметувања на нервниот систем	Главоболка	Вртоглавица	Поспаност, хипоестезија	Цереброваскуларни пореметувања, минлив исхемичен напад, епилептичен напад,* рекулентен епилептичен напад,* синкопа
Пореметувања на очите		Пореметување во перцепција на бои **, пореметување во видот и заматен вид	Пореметувања во солзењето *** болка во очите, фотофобија, фотопсија, окуларна хиперемија, визуална осветленост, конјунктивитис	Неартериска предна исхемична оптичка невропатија (NAION), * ретинална васкуларна оклузија, * ретинална хеморагија, Артериосклеротична ретинопатија, Ретинално



				нарушување, глауком, дефект во видното поле, диплопија, намалена острина на вид, миопија, астенопија, појава на точки во стаклестото тело, нарушување во ирисот, мидријаза, гледање на светли крugови, едем на очите, отекување на очите, Заболување на очите, конјуктивата хиперемиија, иритација на очите, ненормално чувство во очите, Едем на очните капаци, промена во бојата на склерата
Пореметувања на ушите и системот за рамнотежа			Вртоглавица, тинитус	Глувост
Срцеви пореметувања			Такихардија, палпитации	Ненадејна срцева смрт, *миокарден инфаркт, вентрикуларна аритмија, * атријална фибрилација, нестабилна ангина
Васкуларни пореметувања		Црвенило, топли бранови	Хипертензија, хипотензија	
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања		Назална конгестија	Епистакса, синусна конгестија	Стегање во грлото, Назален едем, назална сувост
Гастроинтестинални пореметувања		Гадење, диспепсија	Гастро- езофагиална рефлуксна болест, повраќање, болка во горниот дел на абдомен, сува уста	Хипоестезија на усни
Пореметувања на кожата и			Осип	Стевенс-Џонсонов синдром*, Токсична

поткожните ткива				епидермална некролиза*
Пореметувања на мускулоскелетното и конективното ткиво			Мијалгија, болки во екстремитетите	
Бубрежни и уринарни пореметувања			Хематурија	
Пореметување на репродуктивниот систем и градите				Хеморагија на penisот, пријапизам, * хематоспермија, Зголемена ерекција
Генерални пореметувања и пореметувања на местото на администрација			Болка во градите, замор, чувство на топлина	Иритабилност
Истражување			Зголемена стапка на срцева работа	

* Пријавени само за време на постмаркетиншко следење на лекот.

** Нарушувања во перцепцијата на бои: Хлоропсија, Хроматопсија, Цијанопсија, Еритропсија и Ксантопсија.

*** Пореметувања во солзењето: суво око, солзни нарушување и зголемено солзење.

Пријавување на сомневања за несакани реакции

Важно е да се пријават сомнителни несакани реакции по одобрување на лекот. На тој начин се овозможува континуирано следење на односот помеѓу користа и ризик при користење на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигеланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Во студија во која биле аплицирани единечни дози до 800 mg на волонтери, било заклучено дека несакани реакции биле слични на оние несакани реакции кои се јавиле при администрација на пониски дози, но стапката на инциденца и сериозноста на несаканите ефекти биле зголемени. Дози од 200 mg не резултирале со зголемување на ефикасноста, но инциденца на несакани дејства (главоболка, црвенило, вртоглавица, диспепсија, назална конгестија, нарушен вид) е зголемена.

Во случаи на предозирање, треба да се преземат стандардни мерки. Бубрежна дијализа не се очекува да се забрза клиренсот поради тоа што силденафил се врзува за плазма протеините и не се излачува во урината.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: уролошка. Лекови кои се употребуваат при еректилна дисфункција

АТС код: G04BE03

Механизам на дејство

Лекот силденафил се користи орално при еректилна дисфункција. Заедно со сексуална стимулација, ја враќа нарушената еректилна функција преку зголемување на протокот на крв во пенисот.

Физиолошкиот механизам кој е одговорен за ерекција на пенисот вклучува ослободување на азотен оксид (NO) во корпус кавернозумот, за време на сексуална стимулација. Азотниот оксид потоа го активира ензимот гванилат циклаза, што резултира со зголемување на нивото на цикличниот гванозин монофосфат (сGMP), што предизвикува релаксација на мазната мускулна во корпус кавернозумот со што овозможува прилив на крв во пенисот.

Силденафил е многу јак и селективен инхибитор на сGMP специфични фосфодиестерази тип 5 (PDE5) во корпус кавернозум, а PDE5 е одговорен за деградација на сGMP. Силденафил делува периферно на ерекцијата. Тој нема директен релаксантен ефект врз изолиран човечки корпус кавернозум, но силно го подобрува релаксаторниот ефект на NO врз ова ткиво. Кога е активиран циклусот NO/сGMP, што се јавува со сексуална стимулација, инхибицијата на PDE5 од силденафил резултира со зголемување на нивото на сGMP во корпус кавернозниот. Затоа е потребна сексуална стимулација со цел силденафил да може да ги манифестира неговите корисни фармаколошки ефекти.

Фармакодинамски ефекти

In vitro струдите покажале дека силденафил е селективен за PDE5, кој е вклучен во процесот на ерекција. Неговиот ефект е повеќе потентен кон PDE5 отколку кон другите познати фосфодиестерази.

Има 10 пати поголема селективност кон PDE6 кој е вклучен во фототрансдукцијата во ретината. При максимални препорачаните дози силденафилот нема релевантно дејство на другите фосфодиестерази поради неговото високо ниво на селективност, повеќе од 80 пати за PDE1, повеќе од 700 пати за PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. Посебно, силденафил има 4000 пати поголема селективност за PDE5 отколку за PDE3 кој претставува е сAMP-специфична изоформа кој е вклучен во контрола на срцевата контрактилност.

Клиничка ефикасност и безбедност

Две клинички студии биле специјално дизајнирани за да може да се утврди временскиот прозор по употребата на силденафил, време потребно да се предизвика ерекција како одговор на сексуална стимулација. Во плетизмографско испитување (Rigiscan) на пенисот кај гладни пациенти, просечното време за да се постигне 60% ригидност (доволна за сексуален однос) кај пациентите на кои им било аплициран силденафил изнесувало 25 минути (опсег 12-37 минути). Во другото Rigiscan испитување, силденафил овозможил ерекција како одговор на сексуална стимулација

4-5 часа по земањето на лекот.

Силденафил предизвикува лесно и минливо намалување на крвниот притисок, кое во поголемиот дел од случаите, не дава клинички ефекти. Просечното максимално намалување на систолиниот крвниот притисок во лежечка положба по 100 mg орална доза на силденафил изнесувало 8.4 mmHg, додека пак дијастолниот крвни притисок во лежечка положба се намалил на 5,5 mmHg. Овие намалувања во крвниот притисок се во согласност со вазодилаторните ефекти на силденафил, и веројатно се должат на зголемување на нивоата на cGMP во васкуларните мазни мускули. Еден орална доза на силденафил до 100 mg кај здрави волонтери не предизвикува клинички релевантни ефекти врз EKT.

Во едно испитување на хемодинамски ефекти на еднакратно орална доза од 100 mg на силденафил кај 14 пациенти со тешка коронарна артериска болест (CAD) (> 70% стеноза на најмалку една коронарна артерија), средниот систолиниот и дијастолниот крвни притисок се намалил за 7% и 6%, соодветно во споредба со основниот. Средниот пулмонарен систолен, крвен притисок се намалил за 9%. Силденафил покажал дека нема ефект врз срцевата работа, и дека не го нарушува потокот на крв

низ стенозираните коронарни артерии.

Во двојно слепа, плацебо-контролирана стрес студија биле оценувани 144 пациенти со еректилна дисфункција и хронична стабилна ангина кои редовно земаат лекови против ангина (освен нитрати). Резултатите покажале клинички релевантни разлики помеѓу силденафил и плацебо во времето на ограничување на ангината.

Со користење на Франсфорд-Минселовиот тест кој покрива 100 нијанси на бои, кај неколку субјекти, биле откриени благи и минливи разлики во препознавањето на боите (сина/зелена) по земање на доза од 100 mg. Не се јавиле никакви ефекти 2 часа по доза. Можниот механизам за оваа промена во препознавањето на боите се однесува на инхибицијата на PDE6, кој е вклучен во фоторансдукциска каскада на ретината. Силденафил нема влијание врз визуелната острина или контрастот. Во мала плацебо-контролирана студија во која биле вклучени пациенти со макуларна дегенерација (n = 9), силденафил (една доза од 100 mg) не покажал значајни промени во спроведување на визуелните тестови (визуелна острина, Amlier-ова решетка, препознавање на бои со симулирани сообраќајни светла, Humphrey-ев периметар и фотострес).



После земање на единечна орална доза од 100 mg на силденафил кај здрави волонтери, не бил регистриран негативен ефект врз подвижноста на сперматозоидите или нивната морфологијата, (види дел 4.6).

Дополнителни информации за клиничките испитувања

Во клиничките испитувања, силденафил бил администриран кај повеќе од 8000 пациенти на возраст од 19-87. Во испитувањата биле вклучени следните групи на пациенти: повозрасни пациенти (19.9 %), пациенти со хипертензија (30.9 %), пациенти со дијабетес мелитус (20.3 %), исхемична срцева болест (5.8 %), хиперлипидемија (19.8 %), повреда на 'рбетниот мозок (0.6 %), депресија (5.2 %), трансуретрална ресекција на простатата (3.7 %), радикална простатектомија (3.3 %). Следниве групи биле вклучени или исклучени од клиничките испитувања: пациенти после пелвична хируршка интервенција, пациенти после радиотерапија, пациенти со тешко бубрежно или хепатално оштетување и пациенти со одредени кардиоваскуларни состојби (види дел 4.3).

Во испитувањата со фиксни дози, процентот на луѓе кои тврделе дека после третманот им била подобрена ерекција биле 62 % (25 mg), 74 % (50 mg) и 82 % (100 mg), во споредба со 25 % во однос на плацебо.

Во контролирани клинички испитувања, стапката на прекин што се должи на силденафил била ниска и слична на плацебо.

Според сите испитувања, соодносот на пациенти кај кои се забележани подобрувања после користење на силденафил се следниве: психогена еректилна дисфункција (84 %), мешана еректилна дисфункција (77 %), органска еректилна дисфункција (68 %), постари лица (67 %), дијабетес мелитус (59 %), исхемична срцева болест (69%), хипертензија (68 %), TURP (61 %), радикална простатектомија (43 %), повреда на 'рбетниот мозок (83 %), депресија (75 %). Безбедноста и ефикасноста на силденафил била испитувана во текот на долготрајни клинички студии.

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови се одрекува од обврската да се достават резултатите од студиите со силденафил за сите подгрупи на педијатриска популација за третман на еректилна дисфункција. Види дел 4.2 за информации за педијатриска употреба

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпцијата

Силденафилот брзо се апсорбира. Максимална плазма концентрација се постигнува после 30 до 120 минути (просечно, после 60 минути) по орална администрација на гладно. Просечната апсолутна биорасположивост е 41 % (од 25-63 %). По перорална администрација на силденафил AUC и C_{max} се зголемуваат заедно со дозата наспроти препорачаната доза (25-100 mg).



Кога силденафил се зема со храна, степенот на апсорпција се намалува со средно одложување на T_{max} од 60 минути и средно намалување на C_{max} за 29 %.

Дистрибуција

Просечниот волумен на дистрибуција (V_d) на силденафил при steady state е 105 l, што покажува дека силденафилот се дистрибуира во ткивата. По единечна доза од 100 mg, вкупната просечна максимална плазматска концентрација на силденафил изнесува околу 440 ng/ml (CV 40 %). Бидејќи 96 % од силденафил (и неговите главни циркулирачки N-десметил метаболити) се врзува за плазма протеините, па поради тоа просечната максимална слободна концентрација на силденафил во плазмата изнесува 18 ng/ml (38 nM). Врзувачкиот протеин не зависи од вкупната концентрација на лекот. Кај здрави доброволци кои примаат силденафил (100 mg еднаш дневно), помалку од 0,0002% (просечно 188 ng) од администрираната доза била присутна во ејакулатот 90 минути после дозирањето.

Биотрансформација

Силденафилот претежно се метаболизира со помош на CYP3A4 (главен пат) и CYP2C9 (спореден пат) хепаталните микрозомални изоензими. Главниот метаболит на силденафилот настанува како резултат на негова N-деметилација. Овој метаболит има селективен профил кон фосфодиестераза сличен на силденафил, додека пак in vitro афинитетот за PDE5 поголем за околу 50 % од афинитетот на силденафил. Плазма концентрацијата на овој метаболит е за 40 % поголема од концентрацијата на силденафил. N-десметил метаболитот понатаму се метаболизира, со полуживот на елиминација кој изнесува 4 часа.

Елиминација

Вкупниот клиренс на силденафил изнесува 41 L/h со резултантно терминална фаза на полуживот од 3-5 h. После орална или со интравенска администрација, силденафил се излачува во форма на метаболити претежно преку изметот (приближно 80 % од орално администрираната доза) и во помал степен во урината (околу 13 % од орално администрираната доза).

Фармакокинетика кај специјални групи на пациенти

Повозрасни

Кај повозрасни здрави доброволци (65 или повеќе години) настанало намалување на клиренсот на силденафил, што резултирало со 90 % повисоки плазма концентрации на силденафил и активни N-десметил метаболит во споредба со оние кај помлади здрави доброволци (18-45 години). Поради разликата во врзувањето за протеините во плазма поради разликата во години, настанало соодветно зголемување на слободниот плазматски силденафил приближно 40 %.



Бубрежна инсуфициенција

Кај доброволци со лесна до умерена бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренсот=30-80 ml/min), фармакокинетиката на силденафил не била променета по администрација на 50 mg единечна орална доза. Просечната вредност на AUC и C_{max} на N-десметил метаболитот била зголемена за 126 % и 73 % соодветно, во споредба со волонтерите кои биле на иста возраст но немале оштетување на бубрезите. Сепак, поради високата варијабилност помеѓу субјектите, овие разлики не се статистички значајни. Кај волонтерите со тешко ренално оштетување (креатинин клиренс < 30 ml/min), клиренсот на силденафил бил намален, што резултира со зголемување на просечниот AUC и C_{max} кај 100 % и 88 % соодветно во споредба со волонтерите кои биле на иста возраст но немале оштетување на бубрезите. Покрај тоа, вредностите на N-десметил метаболитот за AUC и C_{max} биле значително зголемени за 200 % и 79 %, соодветно.

Хепатална инсуфициенција

Кај доброволци со лесна до умерена цироза на црниот дроб (Child-Pugh A и B) клиренсот на силденафил е намален, што резултира со зголемување на AUC (84 %) и C_{max} (47%) во споредба со волонтери кои се на иста возраст но немаат оштетување на црниот дроб. Фармакокинетиката на силденафил кај пациенти со сериозно нарушена функција на црниот дроб не е сеуште проучена.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Претклиничките податоци не покажале особена опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за фармаколошка безбедност, токсичност на повторена доза, генотоксичност, карциноген потенцијал и токсичност при репродукција и развој.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Безводен, калциум хидроген фосфат, (безводен дибазен калциум фосфат);

Микрокристална целулоза PH 102;

Натриум кроскармелоза;

Безводен колоиден силициум диоксид (Aerosil 200);

Магнезиум стеарат;

Материјал за филм-обложување No: 14 (Opadry II Blue 85F20578) *

* Состав на материјалот за филм-обложување No: 14 (Opadry II Blue 85F20578): (поливинил алкохол, макрагол/PEG 3350, титаниум диоксид (E171), талк (E553b), FD&C blue #2/indigo carmine aluminum lake (E132), жолт железно оксид (E172))

6.2. Инкомпатибилност

Нема на располагање.

6.3. Рок на траење

4 години

6.4. Начин на чување

Се чува на температура под 25 °C во сопственото пакување.

Лекот чувајте го на места недостапни за деца.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Транспарентен PVC /PE/PVDC– Al блистер со 4 филм-обложени таблети во пакување.

4 филм-обложени таблети/1 блистер ленти/1 кутија

6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

Нема посебни барања

7. Производител

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.

Sancaklar Mah. Eski Akçakoca Cad. No: 299

81100 DÜZCE / TÜRKİYE

8. Носител на одобрението за ставање на лекот во промет

НОБЕЛ ИЛАЧ САНАЈИИ ВЕ ТИЏАРЕТ А.Ш.,

Претставништво Скопје

Ул." 8-ма Ударна бригада "бр.39/2, Скопје, Р.С. Македонија

9. Број на одобрението за ставање на лекот во промет

СИНЕГРА 50 mg 4 филм-обложени таблети 11-5704/2 од 30.03.2016

СИНЕГРА 100 mg 4 филм-обложени таблети 11-5703/7 од 30.03.2016

10. Датум на првото одобрение за ставање на лекот во промет и датум на последното обновено одобрение

СИНЕГРА 50 mg 4 таблети 30.03.2016

СИНЕГРА 100 mg 4 таблети 30.03.2016

11. Датум на последната ревизија на текстот

Април 2021

