

1.3.1	Sildenafil citrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Визарсин филм-обложени таблети 25 mg.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 25 mg силденафил (во облик на цитрат).

Експииенси:

Скоја филм-обложена таблета содржи 4 mg лактоза монохидрат.

За целосна листа на експииенси, видете точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Бели, четириаголни таблети, обележани од едната страна со "25".

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Терапија на мажи со еректилна дисфункција, која претставува неспособност за постигнување или одржување на ерексија на пенисот, доволна за задоволителна сексуална изведба.

Неопходна е сексуална стимулација за лекот Визарсин да биде ефикасен.

4.2 Дозирање и начин на употреба

За орална употреба.

Употреба кај возрасни:

Препорачана доза е 50 mg, земена по потреба, околу еден час пред започнување на сексуалната активност. Во зависност од ефикасноста и толеранцијата, дозата може да се зголеми на 100 mg или да се намали на 25 mg. Максимална препорачана доза е 100 mg. Максимално препорачана фреквенција на дозирање е еднаш дневно. Доколку таблетата Визарсин се земе заедно со храна, може да се одложи почетокот на дејството во споредба со земање на гладно (види точка 5.2).

Употреба кај стари лица:

Не е потребно прилагодување на дозата кај повозрасни пациенти.

Употреба кај пациенти со нарушена ренална функција:

Препораките за дозирање, кои беа претходно опишани во делот "Употреба кај возрасни", се однесуваат и на пациентите со благи до умерени ренални нарушувања (креатинин клиренс = 30-80 ml/min).

1.3.1	Sildenafil citrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Бидејќи, кај пациентите со тешки ренални нарушувања е намален клиренсот на силденафил (креатинин клиренс $< 30 \text{ ml/min}$), потребна е доза од 25 mg. Врз основа на ефикасноста и толеранцијата, дозата може да се зголеми до 50 и 100 mg.

Употреба кај пациенти со нарушена хепатална функција:

Бидејќи, кај пациентите со нарушена хепатална функција клиренсот на силденафил е намален (на пример при цироза), потребна е доза од 25 mg. Врз основа на ефикасноста и толеранцијата, дозата може да се зголеми на 50 и 100 mg.

Употреба кај деца и адолесценти:

Визарсин не е индициран за употреба кај индивидуи на возраст до 18 години.

Употреба кај пациенти кои користат други лекови:

Со исклучок на ритонавир, каде не се препорачува истовремена употреба со силденафил (види точка 4.4), потребна е доза од 25 mg кај пациентите кои се на истовремена терапија со CYP3A4 инхибитори (види точка 4.5).

Со цел да се намали потенцијалот за развој на постурална хипотензија, пациентите треба да бидат стабилни на терапија со алфа-блокатори пред да ја започнат терапијата со силденафил. Исто така, треба да се земе во предвид започнување на терапија со силденафил со доза од 25 mg (види точки 4.4 и 4.5).

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанца или на некоја од експииенсите.

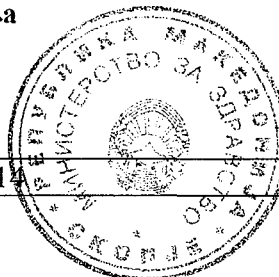
Во согласност со неговото утврдено влијание врз азотно оксидниот/цикличен гванозин монофосфатен (сGMP) пат (види точка 5.1), се покажа дека силденафилот ги потенцира хипотензивните ефекти на нитратите, па неговата истовремена администрација со ослободувачи на азотен оксид (како што е амил нитритот) или нитрати во било која форма, е контраиндицирана.

Препаратите за третман на срсктилна дисфункција, вклучувајќи го и силденафилот, не треба да се употребуваат кај мажи кај кои не се препорачува сексуална активност (на пример пациенти со тешки кардиоваскуларни нарушувања, како што се нестабилна ангина или тешка срцева слабост).

Лекот Визарсин е контраиндициран кај пациенти кои го изгубиле видот на едното око како резултат на не-артериска anteriorna исхемична оптичка невропатија (NAION), независно од тоа дали оваа епизода била поврзана или не со претходно изложување на инхибитор на PDE5 (види точка 4.4).

Безбедноста на силденафил не беше проучувана кај следните под-групи на пациенти, па според тоа и неговата употреба кај нив е контраиндицирана: тешки хепатални нарушувања, хипотензија (крвен притисок $< 90/50 \text{ mmHg}$), скорешна историја на удар или миокардијален инфаркт и познато наследно дегенеративно нарушување на ретината како што е *retinitis pigmentosa* (помал дел од овие пациенти имаат генетски нарушувања на ретиналните фосфодиестерази).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања



1.3.1	Sildenafil citrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Пред да се земе во предвид фармаколошкиот третман, потребно е да се направи медицинска историја и физички преглед за да се дијагностицира постоење на еректилна дисфункција и да се утврдат потенцијалните причини.

Пред започнување на било каков третман на еректилна дисфункција, лекарот треба да го испита кардиоваскуларниот статус на пациентите, бидејќи постои одреден степен на кардијален ризик поврзан со сексуалната активност. Силденафилот има вазодилаторни својства кои водат до благи и минливи намалувања на крвниот притисок (види точка 5.1). Пред да препишат силденафил, лекарите треба внимателно да утврдат дали нивните пациенти кои имаат одредени пропратни состојби може да бидат загорезени од ваквите вазодилаторни својства, особено во комбинација со сексуална активност. Во групата на пациенти со зголемена подложност на вазодилатори спаѓаат оние со опструкција на левовентрикуларниот проток (на пример, стеноза на аорта, хипертрофична опструктивна кардиомиопатија) или оние со редок синдром на мултипла систем атрофија која се манифестира како сериозна нарушена автономна контрола на крвниот притисок.

Лекот Визарсин го потенцира хипотензивното дејство на нитратите (види точка 4.3).

Сериозни кардиоваскуларни настани, вклучувајќи: миокардијален инфаркт, нестабилна ангина, исцрпувачка кардијална смрт, вентрикуларни аритмии, цереброваскуларна хеморагија, транзитен исхемичен напад, хипертензија и хипотензија, беа забележани за време на пост-маркетиншкиот период поврзани со употребата на силденафил. Сепак, поголемиот дел од овие пациенти, но не сите, имаа претходно постоечки кардиоваскуларни ризик фактори. Беше забележано дека повеќе настани се јавуваат за време или кратко по сексуалниот однос, а мал дел од нив за кратко време по употребата на силденафил без сексуална активност. Не е можно да се утврди дали овие настани се поврзани директно со овие фактори или со некои други фактори.

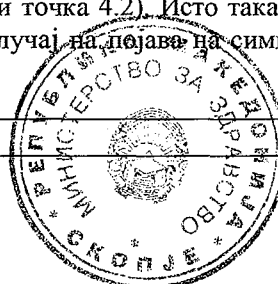
Препаратите за третман на еректилна дисфункција, вклучувајќи го и силденафилот, треба претпазливо да се употребуваат кај пациенти со анатомска деформација на пенисот (како што е ангулација, кавенозна фиброза или Peyronie-ова болест) или пак кај пациенти со состојби кои ги изложуваат на пријапизам (како што е српеста анемија, мултипла миелома или леукемија).

Безбедноста и ефикасноста на комбинирањето на силденафилот со други третмани за еректилна дисфункција се уште не е утврдена. Според тоа, не се препорачува употреба на вакви комбинации.

Во врска со земањето на силденафил и други инхибитори на PDE5, беа забележани пореметувања на видот и случаи на не-артериска антериорна исхемична оптичка невропатија. Пациентот треба да се советува дека во случај на нагло оштетување на видот треба да престане со земање на лекот Визарсин и веднаш да побара совет од лекар (види точка 4.3).

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

Се препорачува претпазливост кога силденафил се администрира кај пациенти кои се на терапија со алфа-блокатори, бидејќи истовремената администрација може да доведе до симптоматска хипотензија кај подложни индивидуи (види точка 4.5). Ова најчесто се случува во периодот од 4 часа по земањето на силденафил. Со цел да се намали потенцијалот за развој на постурална хипотензија, пациентите треба да бидат хемодинамски стабилни на терапија со алфа-блокатор пред да го започнат третманот со силденафил. Треба да се земе во предвид започнување на третман со силденафил во доза од 25 mg (види точка 4.2). Исто така, лекарот треба да ги посветува своите пациенти што да направат во случај на појава на симптоми на постурална хипотензија.



1.3.1	Sildenafil citrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Студиите со хумани тромбоцити покажаа дека силденафилот го потенцира анти-агрегациското дејство на нитропрусид *in vitro*. Не постојат информации за безбедноста на администрацијата на силденафил кај пациенти со крварење или активен пептичен улкус. Според тоа, силденафил кај овие пациенти се администрира само по внимателна проценка на односот корист / ризик.

Лекот Визарсин содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на галактозна интолеранција, Lapp лактоза дефициенција или глукозно – галактозна малапсорбција, не треба да го земаат овој лек.

Лекот Визарсин не е индициран за употреба кај жени.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Влијанија на други медицински производи врз силденафил

In vitro студии:

Метаболизмот на силденафил воглавно се одвива под дејство на цитохром P450 (CYP) изоформите, 3A4 (главен пат) и 2C9 (спореден пат). Според тоа, инхибиторите на овие изосфизими може да го намалат клиренсот на силденафил.

In vivo студии:

Фармакокинетските анализи на податоците од клиничките испитувања покажаа намалување на клиренсот на силденафил кога ќе се администрира заедно со инхибитори на CYP3A4 (како што се кетоназол, еритромицин, циметидин). Иако не беше забележана зголемена инциденца за појава на несакани дејства кај овие пациенти, кога силденафил ќе се администрира истовремено со инхибитори на CYP3A4, се препорачува почетна доза од 25 mg.

Истовремената администрација на инхибиторот на ХИВ протеазата, ритонавир, кој е високо потенциен P450 инхибитор во рамнотежна состојба (500 mg, два пати на ден), заедно со силденафил (единечна доза од 100 mg), доведе до 300% (4 пати) зголемување на C_{max} на силденафилот и 1.000% (11 пати) зголемување на плазма AUC на силденафилот. За 24 часа, нивоата на силденафил во плазмата изнесуваа околу 200 ng/ml, во споредба со околу 5 ng/ml кога силденафил се администрира како монотерапија. Ова е во согласност со значајното влијание кое ритонавирот го има врз широк спектар на P450 супстрати. Силденафилот немаше влијание врз фармакокинетиката на ритонавир. Врз основа на овие фармакокинетски резултати може да се заклучи дека ко-администрацијата на силденафил со ритонавир не се препорачува (види точка 4.4.) и во секој случај максималната доза на силденафил не треба да надминува 25 mg, во рамките на 48 часа.

Истовремената администрација на инхибиторот на ХИВ протеаза, саквинавир, CYP3A4 инхибитор, во рамнотежна состојба (1.200 mg, три пати дневно) со силденафил (100 mg, еднаш дневно), доведе до 140% зголемување на C_{max} на силденафилот и 210% зголемување на AUC на силденафилот. Силденафил немаше влијание врз фармакокинетиката на саквинавир (види точка 4.2). Посилните CYP3A4 инхибитори како што се кетоназол и итраконазол се очекува дека ќе имаат посилено влијание.

Кога единечна доза од 100 mg силденафил ќе се администрира заедно со еритромицин, специфичен CYP3A4 инхибитор во рамнотежна состојба (500 mg, два пати дневно, во период од 5 дена), се забележува 182% зголемување на системското изложување на силденафил (AUC). Кај нормални здрави машки волонтери, не беа пронајдени докази за влијание на азитромицинот (500 mg дневно, во период од 3 дена) врз AUC, C_{max} и t_{max} , стапката на елиминација или последователниот полу-живот на силденафил или на неговиот главен циркулирачки метаболит.



1.3.1	Sildenafil citrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Кога се администрира истовремено со силденафил (50 mg) кај здрави волонтери, циметидинот (800 mg), инхибитор на цитохром P450 и неспецифичен CYP3A4 инхибитор, предизвикува 56% зголемување на концентрациите на силденафил во плазмата.

Сокот од грејпфрут е слаб инхибитор на CYP3A4 и може да предизвика скромни зголемувања на нивоата на силденафил во плазмата.

Единечни дози од некој антацид (магнезиум хидроксид/алуминиум хидроксид), немаа влијание врз биорасположивоста на силденафил.

Иако не беа спроведени специфични студии на интеракција за сите медицински производи, фармакокинетските анализи не покажаа дека истовремената администрација има влијание врз фармакокинетиката на силденафил со CYP2C9 инхибиторите (како што се толбутамид, варфарин, фенитоин), CYP2D6 инхибиторите (како што се селективни инхибитори на превземањето на серотонин, трициклични антидепресиви), тиазидни и слични на нив диуретици, loop диуретици и диуретици кои штетат калиум, инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим, блокатори на калциумови канали, бета-адренорецепторни антагонисти или индуктори на CYP450 метаболизмот (како што се рифампицин и барбитурати).

Никорандил е хибрид од активатор на калиумови канали и нитрат. Поради нитратната компонента има потенцијал за сериозна интеракција со силденафил.

Влијание на силденафил врз други медицински производи

In vitro студии:

Силденафилот е слаб инхибитор на цитохром P450 изоформите 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Поради пик концентрациите на силденафил во плазмата од просечно $1 \mu M$ по земање на препорачаните дози, не е веројатно дека лекот Визарсин ќе го промени клиренсот на супстратите од овие изоензими.

Не постојат податоци за интеракција на силденафил со неспецифичните инхибитори на фосфодиестераза, како што се теофилин или дипиридамола.

In vivo студии:

Како резултат на неговото познато влијание врз азотен оксид/cGMP патот (види точка 5.1), се покажа дека силденафил ги потенцира хипотензивните ефекти на нитратите, па затоа е контраиндицирана неговата истовремена администрација со донатори на азотен оксид или нитрати во било која форма (види точка 4.3).

Истовремената администрација на силденафил кај пациенти кои се на терапија со алфа-блокатори, може да доведе до симптоматска хипотензија кај подложните индивидуи. Ова најчесто се случува во периодот до 4 часа од земањето на силденафил (види точки 4.2 и 4.4). За време на три специфични студии за лек-лек интеракции, алфа-блокаторот доксазосин (4 mg и 8 mg) и силденафил (25 mg, 50 mg, или 100 mg) беа паралелно администрирани кај пациенти со бенигна хиперплазија на простата (БХП) кои се стабилни на терапија со доксазосин.

Кај оваа испитувана популација, беа забележани просечни дополнителни намалувања на крвниот притисок во лежечка положба од 7/7 mmHg, 9/5 mmHg и 8/4 mmHg, како и просечни дополнителни намалувања на крвниот притисок во стоечка положба од 6/6 mmHg, 11/4 mmHg и 4/5 mmHg, соодветно. Кога силденафил и доксазосин беа администрирани истовремено кај пациенти кои се стабилни на терапија со доксазосин, мал дел од пациентите почувствуваа симптоматска постурална хипотензија. Овие наоди вклучуваа вртоглавица и несвестица, но не синкопа.



1.3.1	Sildenafil citrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Не беа забележани значајни интеракции кога силденафил (50 mg) беше администриран истовремено со толбутамид (250 mg) или варфарин (40 mg) и двата метаболизираани од CYP2C9.

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

Силденафил (50 mg) не ги потенцираше хипотензивните ефекти на алкохолот кај здрави волонтери со просечни максимални нивоа на алкохол во крвта од 80 mg/dl.

Земање на следните групи на антихипертензивни лекови: диуретици, бета-блокатори, АКЕ инхибитори, ангиотензин II антагонисти, антихипертензивни медицински производи (вазодилаторни и со централно дејство), блокатори на адренергични неурони, блокатори на калциумови канали и алфа-адренорецепторни блокатори, не покажа разлики во безбедносниот профил кај пациентите кои земале силденафил во споредба со плацебо групата. Во специфична студија за интеракции во која силденафил (100 mg) беше администриран истовремено со амлодипин кај хипертензивни пациенти, настана дополнително намалување на систолниот крвен притисок во лежечка положба од 8 mmHg. Одговарачките дополнителни намалувања на дијастолниот крвен притисок во лежечка положба беа 7 mmHg. Овие дополнителни намалувања на крвниот притисок беа со слична магнитуда со оние кога силденафил беше администриран сам кај здрави волонтери (види точка 5.1).

Силденафил (100 mg) немаше влијание врз рамнотежната фармакокинетика на инхибиторите на ХИВ протеазата, саквинавир и ритонавир, и двата субстрати на CYP3A4.

4.6 Употреба за време на бременост и лактација

Лекот Визарсин не е индициран за употреба кај жени.

За време на репродуктивните студии кај стаорци и зајаци, не беа забележани значајни несакани дејства по орална администрација на силденафил.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не беа изведени студии за утврдување на влијанието на силденафил врз способноста за управување со автомобил или ракување со машини.

Бидејќи за време на клиничките испитувања со силденафил беше забележана можност за појава на вртоглавица и промени во видот, пред да започнат со возење или ракување со машини, пациентите треба да откријат какво влијание има лекот Визарсин врз нив.

4.8 Несакани дејства

Безбедносниот профил на силденафил е базиран на испитувања на 8.691 пациент кои ја примаа препорачаната доза за време на 67 со плацебо контролирани клинички студии. За време на клиничките студии, кај пациентите кои беа третирани со силденафил најчести несакани дејства беа: главоболка, поцрвенување, диспепсија, нарушување на видот, назална конгестија, вртоглавица и нарушување на способноста за препознавање на бои.

Од пост-маркетиншките истражувања, беа нотирани несакани дејства за период од повеќе од 9 години. Бидејќи не беа сите несакани дејства пријавени до носителот на одобрението за промет, а според тоа и не беа вклучени во базата на податоци за безбедност, честотата на појавување на овие реакции не може правилно да се утврди.



1.3.1	Sildenafil citrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Во долу наведената табела, наведени се сите медицински значајни несакани дејства кои беа забележани за време на клиничките испитувања со инциденца поголема од плацебо, класифицирани по поединечни систем органи и честота на појавување (многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$) и ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$).

Честотата на појавување на медицински значајните несакани дејства, која беше утврдена за време на пост-маркетиншкото искуство, е вклучена како непозната.

Во рамките на секоја група, несаканите дејства се наведени по редослед на намалување на сериозноста.

Табела 1: Медицински значајни несакани дејства со инциденца поголема од плацебо, забележани за време на контролираните клинички студии и медицински значајни несакани дејства забележани за време на пост-маркетиншките набљудувања

Органски систем	Несакани дејства
Нарушувања на имуниот систем	
Ретки	Реакции на преосетливост
Нарушувања на нервниот систем	
Многу чести	Главоболка
Чести	Вртоглавица
Помалку чести	Поспаност, хипоестезија
Ретки	Цереброваскуларни акциденти, синкопа
Непознати	Транзиторна исхемична атака, напади, рекурентна на напади
Нарушувања на очите	
Чести	Оштетувања на видот и на способноста за препознавање на бои
Помалку чести	Конјуктивални оштетувања, оштетувања на очите и солзењето и други нарушувања на очите
Непознати	Не-артериска антериорна исхемична оптичка невропатија (NAION), васкуларна оклузија на ретината, пореметување на видното поле
Нарушувања на увото и ушниот лабиринт	
Помалку чести	Вертиго, тинитус
Ретки	Глувост*
Васкуларни нарушувања	
Чести	Црвенило
Ретки	Хипертензија, хипотензија
Кардијални нарушувања	
Помалку чести	Палпитации, тахикардија
Ретки	Миокардијален инфаркт, атријална фибрилација
Непознати	Вентрикуларна аритмија, нестабилна ангина, ненадејна кардијална смрт
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
Чести	Назална конгестија
Ретки	Епистакса
Гастроинтестинални нарушувања	
Чести	Диспепсија



1.3.1	Sildenafil citrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Помалку чести	Повраќање, гадење, сува уста
Нарушувања на кожата, субкутаното и меките ткива	
Помалку чести	Кожен исип
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	
Помалку чести	Мијалгија
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите	
Не познати	Пријапизам, продолжена ерекција
Општи нарушувања и нарушувања на местото на администрација	
Помалку чести	Болка во градите, замор
Истражувања	
Помалку чести	Зголемена срцева стапка

* Нарушувања на увото: ненадејна глувост. Ненадејно намалување или губење на слухот беше забележано во мал број на случаи за време на пост-маркетиншките и клинички испитувања поврзано со употребата на PDE5 инхибитори, вклучително и силденафил.

4.9 Предозирање

За време на студиите на волонтери, во единечни дози до 800 mg, несаканите дејства беа слични со оние кои беа забележани и при пониски дози, но беше зголемена инциденцата за нивна појава, како и нивната сериозност. Дозите од 200 mg не доведоа до зголемена ефикасност, а ја зголемија инциденцата за појава на несакани дејства (главоболка, црвенило, вртоглавица, диспепсија, назална конгестија, промени во видот).

Во случај на предозирање, треба да се превземат стандарните супортивни мерки. Реналната дијализа не се очекува дека ќе го забрза клиренсот, бидејќи силденафил е врзан за плазма протеините во висок процент и не се елиминира преку урината.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Лекови кои се употребуваат при еректилна дисфункција. АТС код: G04B E03.

Силденафил е орална терапија за еректилна дисфункција. Во природни услови, на пример при сексуална стимулација, ја повраќа нарушената еректилна функција, по пат на зголемување на протокот на крв во пенисот.

Физиолошкиот механизам одговорен за постигнување на ерекција на пенисот вклучува ослободување на азотен оксид (NO) во кавернозното тело за време на сексуална стимулација. Азотниот оксид потоа го активира ензимот гванилат циклаза, што доведува до зголемени нивоа на цикличен гванозин монофосфат (cGMP) кој предизвикува релаксација на мазната мускулатура во кавернозното тело при тоа овозможувајќи доток на крв.

Силденафилот е силен и селективен инхибитор на cGMP специфичните фосфодиестерази тип 5 (PDE5) во кавернозното тело каде што PDE5 е одговорен за деградација на cGMP. Силденафил има периферно место на делување врз ерекцијата. Силденафил нема директно релаксантно



1.3.1	Sildenafil citrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

дејство врз изолираното кавернозно тело, но го зголемува релаксантиот ефект на NO врз ова ткиво. Кога ќе се активира патот NO/cGMP, што се случува при сексуална стимулација, инхибицијата на PDE5 од страна на силденафил доведува до зголемени нивоа на cGMP во кавернозното тело. Според тоа, потребна е сексуална стимулација за силденафилот да го постигне своето корисно фармаколошко дејство.

За време на *in vitro* студиите, се покажа дека силденафил е селективен за PDE5 кој е вклучен во процесот на ерекција. Неговото дејство е посилено врз PDE5 отколку врз останатите познати фосфодиестерази. Има 10 пати поголема селективност од PDE6 кој учествува во фототрансдуктивниот пат во ретината. Во максималните препорачани дози, има 80 пати поголема селективност од PDE1 и повеќе од 700 пати поголема селективност од PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. Во принцип, силденафил има повеќе од 4.000 пати поголема селективност за PDE5 отколку за PDE3, cAMP-специфичниот фосфодиестеразен изоформ кој учествува во контролата на кардијалната контрактилност.

Две клинички студии беа посебно дизајнирани со цел да се проценат временскиот прозорец по дозирањето за време на кој силденафил може да предизвика ерекција како одговор на сексуална стимулација. За време на студија со плетизмографија на пенис (RigiScan), изведена на гладни пациенти, просечното време за почеток кај оние кои постигнале ерекција - 60% ригидност (доволна за сексуален однос) изнесуваше 25 минути (во опсег од 12 – 37 минути) со силденафил. Во одделна (RigiScan) студија на гладни пациенти, силденафил се уште беше способен да предизвика ерекција како резултат на сексуална стимулација 4 – 5 часа по земање на дозата.

Силденафил предизвикува благи и транзиторни намалувања на крвниот притисок кои, во најголемиот дел на случаи, не добиваат клиничко значење. Просечното максимално намалување на систолниот крвен притисок во лежечка положба по орална доза од 100 mg силденафил изнесуваше 8.4 mmHg. Соодветната промена во дијастолниот крвен притисок при лежечка положба изнесуваше 5.5 mmHg. Овие намалувања на крвниот притисок се јавуваат како резултат на вазодилататорното дејство на силденафилот, веројатно поради зголемените нивоа на cGMP во васкуларната мазна мускулатура. Единечни орални дози на силденафил од 100 mg кај здрави волонтери не предизвикаа клинички значајни влијанија врз ECG.

За време на студија за испитување на хемодинамичките ефекти на единечна орална доза на силденафил од 100 mg кај 14 пациенти со тежок облик на коронарна артериска болест (CAD) (>70% стеноза на барем една коронарна артерија), просечните вредности на систолниот и дијастолниот крвен притисок се намалија за 7% и 6% соодветно, во споредба со базната линија. Просечниот пулмонарен систолен крвен притисок се намали за 9%. Силденафилот немаше влијание врз срцевиот output и не го наруши протокот на крв низ стенозираните коронарни артерии.

Не беа забележани клинички значајни разлики во времето на ограничување на ангина за силденафил во споредба со плацебо, за време на двојно слепа, плацебо контролирана студија на физички стрес кај 144 пациенти со еректилна дисфункција и хронична стабилна ангина кои редовно земаат лекови за ангина (освен нитрати).

Кај некои субјекти, со помош на Farnsworth-Munsell 100 hue test, во период од 1 час по земање на доза од 100 mg, беа забележани благи и минливи промени во разликување на боите (сина/зелена), но без видливо влијание по 2 часа од земање на дозата. Се смета дека механизмот одговорен за појавата на промени во разликувањето на боите е поврзан со инхибицијата на PDE6 кој е одговорен за фототрансдуктивната каскада на ретината. Силденафилот нема влијание врз острината на видот и осетливоста на контраст. За време на мала, плацебо контролирана студија кај пациенти со документирана макуларна дегенерација од мала возраст



1.3.1	Sildenafil citrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

(n=9), силденафил (во единична доза од 100 mg) не покажа значајни промени во спроведените визуелни тестови (острина на видот, Amsler grid, colour discrimination simulated traffic light, Humphrey-ов периметар и фотострес).

По единична орална доза од 100 mg силденафил кај здрави волонтери, не беше забележано влијание врз подвижноста или морфологијата на спермата.

Дополнителни информации од клинички испитувања

За време на клиничките студии, силденафил беше администриран кај повеќе од 8.000 пациенти на возраст од 19 до 87 години. Вклучени беа следните групи на пациенти: постари пациенти (19.9%), пациенти со хипертензија (30.9%), дијабетес мелитус (20.3%), исхемична срцева болест (5.8%), хиперлипидемија (19.8%), повреда на спиналниот јазол (0.6%), депресија (5.2%), трансуретрална резекција на простата (3.7%), радикална простатектомија (3.3%). Следните групи беа исклучени од клиничките испитувања: пациенти со операција во пелвисот, пациенти после радиотерапија, пациенти со тешки ренални или хепатални нарушувања и пациенти со одредени кардиоваскуларни состојби (види точка 4.3).

Во студиите со фиксна доза, делот од пациентите кои изјавија дека терапијата ја подобри нивната ерекција изнесуваше 62% (25 mg), 74% (50 mg) и 82% (100 mg) во споредба со 25% од оние на плацебо. Во контролираните клинички испитувања, стапката на прекин на терапија поради силденафил беше ниска и слична со онаа на плацебо групата.

За време на сите испитувањата, процентот на пациенти кои изјавија дека имаат подобрувања со силденафил изнесуваше: психогена еректилна дисфункција (84%), мешана еректилна дисфункција (77%), органска еректилна дисфункција (68%), постари пациенти (67%), дијабетес мелитус (59%), исхемична срцева болест (69%), хипертензија (68%), TURP (61%), радикална простатектомија (43%), повреда на спиналниот јазол (83%), депресија (75%). Безбедноста и ефикасноста на силденафил беа одржани за време на долготрајните студии.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција:

Силденафилот брзо се апсорбира. Максимални концентрации во плазмата се постигнуваат за 30 до 120 минути (во просек 60 минути), при орално дозирање на гладно. Просечната апсолутна орална биорасположивост изнесува 41% (во опсег од 25 до 63%). По орална доза на силденафил, AUC и C_{max} се зголемуваат пропорционално со дозата во рамките на препорачаниот дозен опсег (25-100 mg).

Кога силденафил се зема со храна, стапката на апсорпција се намалува со просечно одложување на t_{max} од 60 минути и просечно намалување на C_{max} од 29%.

Дистрибуција:

Просечниот рамнотежен волумен на дистрибуција (V_d) на силденафил изнесува 105 литри што укажува на дистрибуирање во ткивата. По единична орална доза од 100 mg, просечната вкупна максимална концентрација на силденафил во плазмата е околу 440 ng/ml (CV 40%). Бидејќи силденафилот (и неговиот главен циркулирачки метаболит N-десметил метаболит) се врзува <96% за плазма протеините, просечната максимална слободна концентрација на силденафил во плазмата изнесува 18 ng/ml (38 nM). Врзувањето со протеините е независно од вкупните концентрации на лекот.

Кај здравите волонтери кои примаа силденафил (во единична доза од 100 mg), помалку од 0.0002% (просечно 188 ng) од администрираната доза беше присутно во ејакулатот, 90 минути по дозирањето.

1.3.1	Sildenafil citrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Метаболизам:

Силденафилот се метаболизира предоминантно преку CYP3A4 (главен пат) и CYP2C9 (спореден пат) хепаталните микрозомални изоензими. Главниот циркулирачки метаболит се создава како резултат на N-деметилација на силденафил. Овој метаболит поседува селективен фосфодиестеразен профил сличен на оној на силденафил и *in vitro* јачина за PDE5 просечно 50% од онаа на родителскиот лек. Плазма концентрациите на овој метаболит изнесуваат во просек 40% од оние на силденафилот. N-десметил метаболитот понатаму се метаболизира со терминален полу-живот од просечно 4 h.

Елиминација:

Вкупниот клиренс на силденафил од телото изнесува 41 l/h, со резултирачки полу-живот во терминална фаза од 3 до 5 h. По орална или интравенска администрација, силденафил се елиминира во облик на метаболити предоминантно во фецесот (просечно 80% од администраната орална доза) и помалку преку урината (просечно 13% од администрираната орална доза).

Фармакокинетика кај посебни групи на пациенти

Постари пациенти:

Кај постари здрави волонтери (на возраст од 65 години или повеќе), забележан е намален клиренс на силденафил, што доведе до просечно 90% повисоки плазматски концентрации на силденафил и на неговиот активен N-десметил метаболит во споредба со оние забележани кај здрави помлади волонтери (на возраст од 18 до 45 години). Заради разликите во годините при врзувањето со плазматските протеини, соодветното зголемување на слободната концентрација на силденафил во плазмата изнесуваше просечно 40%.

Ренална инсуфициенција:

Кај волонтери со благи до умерени ренални нарушувања (креатинин клиренс = 30-80 ml/min), фармакокинетиките на силденафил не беа променети по земање на единечна орална доза од 50 mg. Средната вредност на AUC и C_{max} на N-десметил метаболитот се зголеми за 126% и 73%, соодветно, во споредба со волонтерите на иста возраст кои беа без ренални нарушувања. Сепак, поради големите разлики помеѓу субјектите, добиените разлики во вредностите не беа статистички значајни. Кај волонтери со тешки ренални нарушувања (креатинин клиренс < 30 ml/min), клиренсот на силденафил беше намален, што доведе до зголемување на средната вредност на AUC и C_{max} на 100% и 88%, соодветно, во споредба со волонтерите на иста возраст кои беа без ренални нарушувања. Исто така, вредностите на AUC и C_{max} на N-десметил метаболитот беа значително зголемени на 79% и 200%, соодветно.

Хепатална инсуфициенција:

Кај волонтери со блага до умерена хепатална цироза (Child-Pugh A и B), клиренсот на силденафил беше намален, што доведе до зголемување на AUC (84%) и C_{max} (47%), споредено со волонтери на иста возраст без хепатални нарушувања. Фармакокинетиките на силденафил не беа проучувани кај пациенти со тешко нарушена хепатална функција.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Предклиничките податоци не покажаа посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните испитувања за безбедна фармакологија, токсичност при повторена доза, генотоксичност, карциноген потенцијал и репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ



1.3.1	Sildenafil citrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:

Микрокристална целулоза
Безводен калциум хидроген фосфат
Кроскармелоза натриум
Хипромелоза (Е464)
Магнезиум стеарат

Филм обвивка:

Лактоза монохидрат
Хипромелоза (Е464)
Титаниум диоксид (Е171)
Триацетин

6.2 Инкомпатибилности

Не е апликабилно.

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Начин на чување

Овој медицински производ нема потреба од посебни услови на чување.

6.5 Пакување

PVC/Al-фолија блистер кој содржи 1 филм-обложена таблета, во кутија.
PVC/Al-фолија блистери перфорирани по доза кои содржат 4 x 1 филм обложени таблети во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје,
Република Македонија.

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

25 mg (1x1): 15-9258/09
25 mg (4x1): 15-9259/09

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

22.12.2009

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

1.3.1	Sildenafil citrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Детални информации за лекот Визарсин се достапни на веб страната на Европската Агенција за Лекови (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

