

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Vizarsin – Визарсин 25 mg филм-обложени таблети
Vizarsin – Визарсин 50 mg филм-обложени таблети
Vizarsin – Визарсин 100 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 35,12 mg силденафил цитрат еквивалентен на 25 mg силденафил.

Секоја филм-обложена таблета содржи 70,24 mg силденафил цитрат еквивалентен на 50 mg силденафил.

Секоја филм-обложена таблета содржи 140,48 mg силденафил цитрат еквивалентен на 100 mg силденафил.

Експииенс:

Секоја филм-обложена таблета содржи 2 mg лактоза монохидрат

Секоја филм-обложена таблета содржи 4 mg лактоза монохидрат

Секоја филм-обложена таблета содржи 8 mg лактоза монохидрат

За целосна листа на експииенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Филм-обложените таблети Визарсин од 25 mg се заоблени, четириаголни таблети со бела боја и со ознака “25” од едната страна.

Филм-обложените таблети Визарсин од 50 mg се заоблени, четириаголни таблети со бела боја и со ознака “50” од едната страна.

Филм-обложените таблети Визарсин од 100 mg се заоблени, четириаголни таблети со бела боја и со ознака “100” од едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Визарсин е индициран кај возрасни мажи со еректилна дисфункција, што претставува неможност да се оствари или одржи ереција на пенисот до степен кој ќе овозможи задоволителна сексуална изведба.

За лекот Визарсин да биде ефикасен, неопходна е сексуална стимулација.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Употреба кај возрасни лица:

Препорачаната доза изнесува 50 mg, и се зема по потреба, приближно еден час пред започнувањето на сексуалната активност. Во зависност од ефикасноста и толеранцијата, дозата може да се зголеми до 100 mg или да се намали до 25 mg. Максималната препорачана доза е 100 mg. Максималната препорачана фреквенција на дозирање е еднаш дневно. Доколку таблетата Визарсин се земе заедно со храна, може да дојде до одложен почеток на дејството во



споредба со земањето на гладно (погледнете во точка 5.2).

Посебни популации

Постари лица:

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

Пациенти со ренално нарушување:

Препораките за дозирање, кои се претходно опишани во делот "Употреба кај возрасни лица", се однесуваат и на пациентите со благо до умерено ренално нарушување (креатинин клиренс = 30-80 ml/min).

Поради тоа што кај пациентите со тешко ренално нарушување доаѓа до намалување на клиренсот на силденафил (креатинин клиренс <30 ml/min), треба да се искористи доза од 25 mg. Врз основа на ефикасноста и толерабилноста, дозата може да се зголеми до 50 mg и 100 mg.

Пациенти со хепатално нарушување:

Поради тоа што кај пациентите со хепатално нарушување доаѓа до намалување на клиренсот на силденафил (на пример, при цироза), треба да се искористи доза од 25 mg. Врз основа на ефикасноста и толеранцијата, дозата може да се зголеми до 50 mg и 100 mg.

Педијатриска популација:

Лекот Визарсин не е индициран за употреба кај лица на возраст под 18 години.

Употреба кај пациенти кои користат други лекови:

Со исклучок на ритонавир, за кого што не се препорачува истовремена употреба со силденафил (погледнете во точка 4.4), треба да се земе во предвид почетна доза од 25 mg кај пациентите кои се на истовремена терапија со CYP3A4 инхибитори (погледнете во точка 4.5).

Со цел да се намали потенцијалот за развој на постурална хипотензија кај пациентите кои примаат терапија со некој алфа-блокатор, пациентите најпрво треба да бидат стабилизирани на терапијата со алфа-блокаторот, пред да ја започнат терапијата со силденафил. Исто така, треба да се земе во предвид започнување на терапијата со лекот силденафил со доза од 25 mg (погледнете во точките 4.4 и 4.5).

Начин на употреба

Лекот е наменет за перорална употреба.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиентите.

Во согласност со неговите утврдени дејства на синтезата на цикличен гванозин монофосфат (cGMP) помогната од страна на азотниот оксид (погледнете во точка 5.1), се докажа дека силденафил ги потенцира хипотензивните дејства на нитратите, и затоа неговата истовремена администрација со донор на азотен оксид (како што е амил нитритот) или нитрати во било која форма, е контраиндицирана.

Ко-администрацијата на PDE5 инхибитори, вклучувајќи го и силденафил, со стимулатори на гванилат циклаза, од типот на риоцигват е контраиндицирана, затоа што има потенцијал да доведе до појава на симптоматска хипотензија (погледнете во точка 4.5).

Препаратите за терапија на еректилна дисфункција, вклучувајќи го и силденафил, 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 антериорна исхемична оптичка невропатија (NAION), без разлика на тоа дали оваа епизода била или не била поврзана со претходно изложување на некој PDE5 инхибитор (погледнете во точка 4.4).

Безбедноста на силденафил не била проучувана кај следните подгрупи на пациенти, и поради тоа неговата употреба кај истите подгрупи е контраиндицирана: тешки хепатални нарушувања, хипотензија (крвен притисок < 90/50 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

Пред да се земе во предвид фармаколошка терапија, потребно е да се земе анамнеза и да се изврши физички преглед за да се дијагностицира еректилната дисфункција, и да се утврдат основните потенцијални причини.

Кардиоваскуларни ризик фактори

Пред да се започне со било каков третман на еректилна дисфункција, лекарите треба да го разгледаат кардиоваскуларниот статус на пациентот, бидејќи постои одредено ниво на кардијален ризик поврзан со сексуалната активност. Силденафил има вазодилаторни својства, што резултира со благо и минливо намалување на крвниот притисок (погледнете во точка 5.1). Пред да го препорачаат силденафил, лекарите треба внимателно да утврдат дали нивните пациенти кои веќе патат од одредени состојби може да бидат негативно засегнати со ваквото вазодилаторно дејство, особено во комбинација со сексуалната активност. Пациентите со зголемена подложност на вазодилатори, вклучувајќи ги оние со опструкција на одливот на крв од левата комора (на пример, аортна стеноза, хипертрофична опструктивна кардиомиопатија), или оние со редок синдром на мултипна системска атрофија, што се манифестира како сериозно нарушена автономна контрола на крвниот притисок.

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

Во пост-маркетиншкото искуство и како можно поврзани со употребата на силденафил била пријавена и појавата на сериозни кардиоваскуларни настани, вклучувајќи и миокарден инфаркт, нестабилна ангина, ненадејна кардијална смрт, вентрикуларна аритмија, цереброваскуларна хеморагија, транзитoren исхемичен напад, хипертензија и хипотензија. Повеќето, но не сите, од овие пациенти имале претходно постоечки кардиоваскуларни ризик фактори. За многу настани било пријавено дека се случиле за време на или кратко време по сексуалниот однос, а за неколку било пријавено дека се случиле кратко време по употребата на силденафил без присуство на сексуална активност. Поради овие причини не е можно да се утврди дали овие настани се поврзани директно со овие фактори или со некои други фактори.

Пријапизам

Лековите за терапија на еректилна дисфункција, вклучувајќи го и силденафил, треба да се користат со претпазливост кај пациенти со анатомска деформација на penisot (како што е ангулација, кавернозна фиброза или Peyronie-ева болест) или кај пациентите кои патат од состојби кои можат да ја предиспонираат појавата на пријапизам (како што се српеста анемија, мултипен миелом или леукемија).

Во пост-маркетиншкото искуство со силденафил била пријавена појава на продолжена ерексија и пријапизам. Во случај на ерексија која трае подолго од 4 часа, пациентот треба веднаш да побара медицинска помош. Ако пријапизмот не се третира веднаш, може да дојде до појава на



оштетување на ткивото на penisот и трајно губење на потенцијата.

Истовремена употреба со други PDE5 инхибитори или со други терапии за еректилна дисфункција

Не се проучени безбедноста и ефикасноста на комбинацијата на силденафил со други PDE5 инхибитори, или со други третмани на пулмонална артеријална хипертензија (ПАН) што содржат силденафил, или со други третмани на еректилна дисфункција. Поради тоа, употребата на таквите комбинации не се препорачува.

Влијание врз видот

Спонтано биле пријавени случаи на нарушувања на видот поврзани со употребата на силденафил и други PDE5 инхибитори (погледнете во точка 4.8). Биле пријавени случаи на не-артериска антериорна исхемична оптичка невропатија, што е ретка состојба, спонтано и во една опсервациона студија во врска со употребата на силденафил и други PDE5 инхибитори (погледнете во точка дел 4.8). Пациентите треба да се советуваат во случај на појава на било какво ненадејно визуелно нарушување, да престанат со земањето на лекот Визарсин и веднаш да се консултираат со лекар (погледнете во точка 4.3).

Истовремена употреба со ритонавир

Ко-администрацијата на силденафил со ритонавир не се препорачува (погледнете во точка 4.5).

Истовремена употреба со алфа-блокатори

Потребна е претпазливост кога силденафил се администрира кај пациенти кои земаат некој алфа-блокатор, поради тоа што ко-администрацијата може да доведе до појава на симптоматска хипотензија кај мал број на подложни индивидуи (погледнете во точка 4.5). До таква појава најверојатно може да дојде во рок од 4 часа по дозирањето со силденафил. Со цел да се минимизира потенцијалот за развој на постурална хипотензија, пациентите треба најпрво да се стабилизираат хемодинамски на терапијата со алфа-блокаторите пред започнувањето на третманот со силденафил. Треба да се земе во предвид започнување на терапијата со силденафил со доза од 25 mg (погледнете во точка 4.2). Покрај тоа, лекарите треба да ги советуваат пациентите како да се однесуваат во случај на појава на симптоми на постурална хипотензија.

Дејство врз крварењето

Студиите со човечките тромбоцити укажуваат на тоа дека силденафил го потенцира анти-агрегациското дејство на натриум нитропрусид *in vitro*. Не постојат информации за безбедноста на администрацијата на силденафил кај пациенти со крвање или активен пептичен улкус. Поради тоа, силденафил треба да се администрира кај овие пациенти само откако внимателно ќе се процени користа во однос на ризикот.

Лекот Визарсин содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни заболувања на нетолеранција на галактоза, недостаток на Lapp-лактоза или гликозо-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

Жени

Лекот Визарсин не е индициран за употреба кај жени.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции



Дејства на други лекови на силденафил

In vitro студии:

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

In vivo студии:

Фармакокинетската анализа на податоците од клиничките испитувања во однос на населението укажува на намалување на клиренсот на силденафил кога тој се ко-администрира со инхибитори на CYP3A4 (како што се кетоконазол, еритромицин, циметидин).

Иако не била забележана зголемена инциденца на несакани дејства кај овие пациенти, кога силденафил се администрира истовремено со инхибитори на CYP3A4, треба да се земе во предвид почетна доза од 25 mg.

Истовремената администрација на инхибиторот на ХИВ протеаза, ритонавир, кој е високо потентен P450 инхибитор во стабилна состојба (500 mg, два пати на ден), заедно со силденафил (единечна доза од 100 mg), довела до 300% (4-кратно) зголемување на C_{max} на силденафил и 1.000% (11-кратно) зголемување на AUC на силденафил во плазмата. По 24 часа, нивоата на силденафил во плазмата изнесувале приближно 200 ng/ml, во споредба со приближно 5 ng/ml кога силденафил бил администриран како монотерапија. Ова е во согласност со значајното влијание на ритонавир врз голем број на P450 супстрати. Силденафил немал влијание врз фармакокинетиката на ритонавир. Врз база на овие фармакокинетски резултати ко-администрацијата на силденафил со ритонавир не се препорачува (погледнете во точка 4.4.) и во секој случај максималната доза на силденафил не треба да надмине 25 mg во рок од 48 часа.

Истовремената администрација на инхибиторот на ХИВ протеаза, саквинавир, кој е CYP3A4 инхибитор, во стабилна состојба (1,200 mg, три пати дневно) со силденафил (100 mg, еднаш дневно), довела до 140% зголемување на C_{max} на силденафил и 210% зголемување на AUC на силденафил. Силденафил немал влијание врз фармакокинетиката на саквинавир (погледнете во точка 4.2). За посилните CYP3A4 инхибитори од типот на кетоконазол и итраконазол се очекува дека ќе имаат посилно влијание.

Кога единечна доза од 100 mg силденафил била администрирана заедно со еритромицин, умерен CYP3A4 инхибитор, во стабилна состојба (500 mg, два пати дневно, во период од 5 дена), било предизвикано 182% зголемување на системската изложеност на силденафил (AUC). Кај нормални здрави волонтери од машкиот пол, не биле пронајдени докази за влијанието на азитромицин (500 mg дневно, во период од 3 дена) врз AUC, C_{max} , t_{max} , стапката на елиминација или последователниот полу-живот на силденафил или на неговиот главен циркулирачки метаболит. Циметидинот (800 mg), кој е инхибитор на цитохром P450 и неспецифичен CYP3A4 инхибитор, предизвикал 56% зголемување на плазматските концентрации на силденафил, кога бил администриран заедно со силденафил (50 mg) кај здрави волонтери.

Сокот од грејпфрут е слаб инхибитор на метаболизмот на CYP3A4 што се одвива во цревата и може да предизвика скромни зголемувања на плазматските нивоа на силденафил.

Единечните дози на некој антацид (магнезиум хидроксид/алуминиум хидроксид) немале влијание врз биорасположивоста на силденафил.

Иако не се спроведени специфични студии на интеракција за сите медицински производи, фармакокинетските анализи во однос на популацијата укажуваат на фактот дека фармакокинетиката на силденафил не е засегната од истовремената администрација со групите на CYP2C9 инхибитори (како што се толбутамид, варфарин, феноин), CYP2D6 инхибитори



(како што се селективни инхибитори на преземањето на серотонинот, трициклични антидепресиви), тиазидни и слични диуретици, “loop” диуретици и диуретици кои штедат калиум, инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим, блокатори на калциумовите канали, бета-адренорецепторни антагонисти или индуктори на метаболизмот на CYP450 (од типот на рифампицин и барбитуратите). Во една студија кај здрави машки волонтери, ко-администрацијата на антагонистот на ендотелин, босентан, (индуктор на CYP3A4 [умерен], CYP2C9 и евентуално на CYP2C19) во стабилна состојба (125 mg двапати на ден) со силденафил во стабилна состојба (80 mg три пати на ден) довеле до 62,6% и 55,4% намалување на AUC и C_{max} на силденафил, соодветно. Поради тоа, се очекува дека истовремената употреба на силни CYP3A4 индуктори од типот рифампицин, ќе предизвика поголемо намалување на плазматските концентрации на силденафил.

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

Дејства на силденафил на други лекови

In vitro студии:

Силденафилот е слаб инхибитор на цитохром P450 изоформите 1A2, 2C9, 2G19, 2D6, 2E1 и 3A4 (IC₅₀ >150 µM). Имајќи ги во предвид максималните плазматски концентрации на силденафил од приближно 1 µM при препорачаното дозирање, не е веројатно дека лекот Визарсин ќе го промени клиренсот на супстратите на овие изоензими.

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

In vivo студии:

Во согласност со неговото познато влијание врз патот азотен оксид/cGMP (погледнете во точка 5.1), за силденафил се докажа дека ги потенцира хипотензивните дејства на нитратите, па затоа неговата истовремена администрација со донори на азотен оксид или нитрати во било која форма е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3).

Риоцигват: Претклиничките студии покажаа зголемен ефект на системско намалување на крвниот притисок, кога PDE5 инхибиторите биле комбинирани со риоцигват. Во клиничките студии, се докажа дека риоцигват го зголемува хипотензивниот ефект на PDE5 инхибиторите. Нема доказ за поволно клиничко дејство на оваа комбинацијата кај проучуваната популација. Истовремената употреба на риоцигват со PDE5 инхибитори, вклучувајќи го и силденафил, е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3).

Истовремената администрација на силденафил кај пациенти кои се на терапија со алфа-блокатори, може да доведе до појава на симптоматска хипотензија кај мал број на подложни индивидуи. Ова најчесто се случува во рамки на 4 часа од земањето на силденафил (погледнете во точките 4.2 и 4.4). За време на три специфични студии на интеракции помеѓу двата лека, алфа-блокаторот доксazosин (4 mg и 8 mg) и силденафил (25 mg, 50 mg, или 100 mg) биле паралелно администрирани кај пациенти со бенигна хиперплазија на простата (БХП) кои биле стабилизирани на терапија со доксazosин. Кај оваа испитувана популација, биле 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 доксazosин биле администрирани истовремено кај пациенти стабилизирани на терапија со доксazosин, постојат ретки извештаи за пациенти кај кои се појавила симптоматска постурална хипотензија. Овие извештаи вклучуваат појава на вртоглавица и несвестица, но не и на синкопа.

Не биле забележани значајни интеракции кога силденафил (50 mg) бил администриран истовремено со толбутамид (250 mg) или варфарин (40 mg), и двата лека се метаболизираат од

страна на CYP2C9.

Силденафил (50 mg) не го потенцирал продолжувањето на времето на крвавење предизвикано од ацетил салицилната киселина (150 mg).

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

При земањето на следните групи на антихипертензивни лекови: диуретици, бета-блокатори, АСЕ инхибитори, ангиотензин II антагонисти, антихипертензивни лекови (вазодилаторни и со централно дејство), блокатори на адренергични неврони, блокатори на калциумови канали и алфа-адренорецепторни блокатори, не биле забележани разлики во безбедносниот профил кај пациентите на терапија со силденафил во споредба со плацебо групата. Во една специфична студија на интеракции во која силденафил (100 mg) бил администриран истовремено со амлодипин кај хипертензивни пациенти, дошло до појава на дополнително намалување на систолниот крвен притисок во лежечка положба од 8 mmHg. Соодветното дополнително намалување на дијастолниот крвен притисок во лежечка положба изнесувало 7 mmHg. Овие дополнителни намалувања на крвниот притисок имаат слична магнитуда со оние кога силденафил бил администриран како моно-терапија кај здрави волонтери (погледнете во точка 5.1).

Силденафил (100 mg) немал влијание врз фармакокинетика во стабилна состојба на инхибиторите на ХИВ протеазата, саквинавир и ритонавир, и двата лека се супстрати на CYP3A4.

Кај здрави машки волонтери, кога силденафил во стабилна состојба (80 mg три пати на ден) бил администриран истовремено со босентан (125 mg два пати дневно), дошло до зголемување на AUC на босентан од 49,8% и зголемување на C_{max} на босентан од 42%

Давање на единечна доза на силденафил со сакубитрил/валсартан во рамнотежна состојба кај пациенти со хипертензија беше асоцирано со значително зголемено намалување на крвниот притисок во споредба со администрација само на сакубитрил/валсартан. Затоа, потребна е претпазливост кога се започнува терапија со силденафил кај пациенти кои се на терапија со сакубитрил/валсартан.

4.6 Бременост и лактација

Лекот Визарсин не е индициран за употреба од страна на жени.

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

Не биле пронајдени значајни несакани дејства за време на репродуктивните студии кај стаорци и зајаци по орална администрација на силденафил.

Не било забележано дејство врз подвижноста или морфологијата на сперматозоидите по единечна перорална доза силденафил од 100 mg кај здрави волонтери (погледнете во точка 5.1).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не биле изведени студии за влијанието врз способноста за возење или за ракување со машини.

Поради фактот што при клиничките испитувања со силденафил била пријавена појава на вртоглавица и нарушен вид, пациентите треба да бидат свесни за нивните можни реакции на лекот Визарсин, пред возењето или ракувањето со машини.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

Безбедносниот профил на силденафил се базира на 9,570 пациенти во 74 двојно-слепи, плацебо контролирани клинички студии. Најчесто пријавувани несакани дејства во клиничките студии кај пациентите третирани со силденафил биле главоболка, црвенило, диспепсија, назална конгестија, вртоглавица, гадење, напливи на топлина, визуелни нарушувања, цијанопсија и заматен вид.

Несаканите дејства кои се пријавени од постмаркетиншкото искуство опфаќаат период поголем од 10 години. Поради тоа што сите несакани дејства не му се пријавени на носителот на одобрението за ставање во промет и не се вклучени во базата на безбедносни податоци, фреквенциите на овие несакани дејства не можат да се утврдат со сигурност.

Табеларен приказ на несакани дејства

Во табелата подолу, сите медицински значајни несакани дејства, кои се појавиле во клиничките испитувања со повисока инциденца од плацебо, се наведени според органските системи и честотата на појавување (многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$)).

Во рамки на секоја група, несаканите дејства се дадени почнувајќи од најсериозното.

Табела 1: Медицински значајни несакани дејства со повисока инциденца од плацебо во контролираните клинички студии и медицински значајни несакани дејства добиени од постмаркетиншкото искуство

Класа на системи на органи	Многу чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Помалку чести ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)	Ретки ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$)
Инфекции и инфестации			ринитис	
Нарушувања на имунолошкиот систем			хиперсензитивност	
Нарушувања на нервниот систем	главоболка	вертоглавица	поспаност, хипоестезија	цереброваскуларна незгода, транзиторен исхемичен напад, напади*, рекурентни напади*, Синкопа
Нарушувања на очите		визуелни нарушувања на бојата **, визуелни нарушувања, заматен вид	нарушувања на лакримација***, болка во окото, фотофобија, фотопсија, очуларна хиперемиија, визуелна сјајност, конјунктивитис	не-артериска anteriorna исхемична оптичка невропатија (NAION)*, ретинална васкуларна оклузија*, ретинална хеморагија, артериосклеротска

				ретинопатија, ретинално нарушување, глауком, дефект на видното поле, диплопија, намалена острина на вид, миопија, астенопија, лебдечки визуелни дамки, нарушување на ирисот, мидријаза, гледање на отсјај (ореол) околу светлата очен едем, оток на окото, нарушување на очите, конјунктивална хиперемија иритација на окото, абнормално чувство во окото, оток на капакот на окото, дисколорација на белката на окото
Нарушувања на ушите и ушниот лабиринт			вертиго, тинитус	глувост
Кардијални нарушувања			тахикардија, палпитации	ненадејна кардијална смрт*, миокарден инфаркт, вентрикуларна аритмија*, атријална фибрилација, нестабилна ангина
Васкуларни нарушувања		црвенило, напливи на топлина	хипертензија, хипотензија	
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		назална конгестија	епистакса, затнати синуси,	стегање во грлото, назален едем, сув нос
Гастроинтестинални нарушувања		гадење, диспепсија	гастро езофагеална рефлуксна болест, повраќање, абдоминална болка во горниот	перорална хипоестезија

			дел на стомакот, сува уста	
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво			исип	Stevens-Johnson-ов синдром (SJS) *, токсична епидермална некрозила (TEN) *
Мускуло-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво			мијалгија, болки во екстремитетите	
Ренални и уринарни нарушувања			хематурија	
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите				крвавење од пенисот, пријапизам *, хематоспермија, зголемена ерекција
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација			болка во градите, замор, чувство на топлина	иритација
Испитувања			повисока срцева стапка	

* Пријавени само за време на постмаркетиншкото следење

** Визуелни нарушувања на бојата: Хлоропсија, Хроматопсија, Цијанопсија, Еритропсија и Ксантопсија

*** Нарушувања на лакримација (солзење): суво око, нарушено солзење и зголемено солзење

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца 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

Симптоми

За време на студиите кај волонтери со единечни дози до 800 mg, несаканите дејства биле слични со оние што биле забележани при пониските дози, но била зголемена нивната инциденца и нивната сериозност. Дозите од 200 mg не довеле до зголемена ефикасност, но само ја зголемиле инциденцата на појавата на несакани дејства (главоболка, црвенило, вртоглавица, диспепсија, назална конгестија, нарушен вид).

Третман

Во случај на предозирање, треба да се преземат стандардни супортивни мерки. Не се очекува дека реналната дијализа ќе го забрза клиренсот, поради тоа што силденафил во висок процент се врзува за плазматските протеини 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.

Механизам на дејство

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

Физиолошкиот механизам одговорен за постигнување на ереција на пенисот вклучува ослободување на азотен оксид (NO) во кавернозното тело (corpus cavernosum) за време на сексуалната 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 специфичната фосфодиестераза 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 дејство на изолираното кавернозно тело, но го зголемува релаксантниот ефект на NO на 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. Поради тоа, потребна е сексуална стимулација за да може да се постигне корисното фармаколошко дејство на силденафил.

Фармакодинамски ефекти

Во рамки на *in vitro* студиите било утврдено дека силденафил е селективен инхибитор на PDE5 кој е вклучен во процесот на ереција. Неговото дејство е посилено врз PDE5 отколку врз останатите познати фосфодиестерази. Селективноста врз PDE5 е 10 пати поголема од селективноста врз PDE6 кој учествува во фототрансдуктивниот пат во ретината. При максималните препорачани дози, лекот има 80 пати поголема селективност за PDE5 од PDE1 и повеќе од 700 пати поголема селективност од PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. Особено, силденафил има повеќе од 4.000 пати повисока селективност за PDE5 отколку за PDE3, cAMP-специфичниот фосфодиестеразен изоформ кој учествува во контролата на кардијалната контрактилност.

Клиничка ефикасност и безбедност

Две клинички студии биле посебно дизајнирани со цел да се утврди временскиот интервал по дозирањето во чијшто рамки силденафил може да предизвика ереција како одговор на сексуална стимулација. Во студијата со плетизмографија на пенис (RigiScan), изведена на гладни пациенти, просечното време до почетокот кај оние кои постигнале ереција со 60% ригидност (доволна за сексуален однос) изнесувало 25 минути (во опсег од 12-37 минути) при терапијата со силденафил. Во една одделна (RigiScan) студија на гладни пациенти, силденафил се уште бил способен да предизвика ереција како резултат на сексуална стимулација во рок од 4-5 часа по земањето на дозата.

Силденафил предизвикува благи и транзиторни намалувања на крвниот притисок, кои во најголемиот дел на случаи немаат клиничко значење. Просечното максимално намалување на систолниот крвен притисок во лежечка положба по перорална доза од 100 mg силденафил изнесувало 8.4 mmHg. Соодветната промена во дијастолниот крвен притисок при лежечка положба изнесувала 5,5 mmHg. Овие намалувања на крвниот притисок се појавуваат како резултат на вазодилаторното дејство на силденафил, веројатно поради зголемените нивоа на cGMP во мазната васкуларна мускулатура. Единечни перорални дози на силденафил од 100 mg

кај здрави волонтери не довеле до клинички значајни дејства на ECG.

За време на студија за испитување на хемодинамските дејства на единечна перорална доза на силденафил од 100 mg кај 14 пациенти со тежок облик на коронарна артериска болест (CAD) (>70% стеноза на најмалку една коронарна артерија), просечните вредности на систолниот и дијастолниот крвен притисок се намалиле за 7% и 6% соодветно, во споредба со почетната вредност. Просечниот пулмонален систолен крвен притисок се намалил за 9%. Силденафил немал влијание врз срцевиот одлив и не го нарушил протокот на крв низ стенозните коронарни артерии.

Во една двојно слепа, плацебо контролирана студија на физички стрес биле евалуирани 144 пациенти со еректилна дисфункција и хронична стабилна ангина кои редовно земале лекови за ангина (освен нитрати). Не биле забележани клинички значајни разлики во времето на ограничување на ангината кое му било потребно на силденафил, во споредба со плацебо.

Кај некои испитаници, со помош на Farnsworth-Munsell 100 hue тестот биле забележани благи и минливи промени во разликувањето на боите (сина/зелена) во период од 1 час по земањето на доза од 100 mg, но немало видливо влијание по 2 часа од земањето 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 за контраст. Во една мала, плацебо контролирана студија кај пациенти со документирана макуларна дегенерација од рана возраст, (n=9), силденафил (единечна доза од 100 mg) не покажал значајни промени во спроведените визуелни тестови (острина на видот, мрежа на Амслер, дискриминација на боја симулиран семафор, Humphrey-ов периметар и фотострес).

Не било забележано влијание врз подвижноста или морфологијата на спермата, по единечна перорална доза од 100 mg силденафил, администрирана на здрави волонтери. (погледнете во точка 4.6)

Дополнителни информации за клиничките испитувања

За време на клиничките студии, силденафил бил администриран кај повеќе од 8.000 пациенти на возраст од 19 до 87 години. Биле вклучени 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 рбетен мозок (0,6%), депресија (5,2%), трансуретрална ресекција 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 (погледнете во точка 4.3).

Во студиите со фиксна доза, делот од пациентите кои изјавиле дека терапијата ја подобрила нивната ерекција изнесувал 62% (за дозата од 25 mg), 74% (за дозата од 50 mg) и 82% (за дозата од 100 mg) во споредба со 25% од пациентите третирани со плацебо. Во контролираните клинички испитувања, стапката на прекин на терапијата поради силденафил била ниска и слична со стапката кај плацебо групата.

Во рамки на сите испитувања, процентот на пациенти кои изјавиле дека имаат подобрувања со силденафил бил следен: пациенти со психогена еректилна дисфункција (84%), со мешана еректилна дисфункција (77%), со органска еректилна дисфункција (68%), постари пациенти (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 биле одржани за време на долготрајните студии.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Силденафилот брзо се апсорбира. Максималните концентрации во плазмата се постигнуваат во



рок од 30 до 120 минути (во просек 60 минути), при перорално дозирање на гладно. Просечната апсолутна орална биорасположивост изнесува 41% (во опсег од 25 до 63%). По перорална 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 волумен на дистрибуција во стабилна состојба (V_d) на силденафил изнесува 105 литри што укажува на дистрибуирање во ткивата. По единечна перорална доза од 100 mg, просечната вкупна максимална концентрација на силденафил во плазмата е приближно 440 ng/ml (CV 40%). Поради тоа што силденафил (и неговиот главен циркулирачки метаболит N-десметил метаболит) се врзува 96% за плазматските протеини, просечната максимална слободна концентрација на силденафил во плазмата изнесува 18 ng/ml (38 nM). Врзувањето за протеините е независно од вкупните концентрации на лекот.

Кај здравите волонтери кои примале силденафил (единечна доза од 100 mg), помалку од 0,0002% (просечно 188 ng) од администрираната доза била присутна во ејакулатот 90 минути по дозирањето.

Биотрансформација

Силденафил главно се метаболизира преку хепаталните микрозомални изоензими CYP3A4 (главен пат) и CYP2C9 (спореден пат). Главниот циркулирачки метаболит се создава како резултат на N-деметилага на силденафил. Овој метаболит поседува селективен фосфодиестеразен профил сличен на оној на силденафил и *in vitro* потентност за PDE5 која изнесува приближно 50% од потентноста на матичниот лек. Плазматските концентрации на овој метаболит изнесуваат приближно 40% од оние на силденафилот. N-десметил метаболитот понатаму се метаболизира со терминален полу-живот од приближно 4 h.

Елиминација

Вкупниот клиренс на силденафил од телото изнесува 41 l/h, со полу-живот во терминалната фаза од 3 до 5 h. По перорална или интравенска администрација, силденафил се елиминира во облик на метаболити претежно преку фецесот (просечно 80% од администраната перорална доза) и помалку преку урината (просечно 13% од администрираната перорална 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 доведува до приближно 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). Поради тоа што врзувањето за плазматските протеини е различно низ текот на годините, соодветното зголемување на слободната концентрација на силденафил во плазмата изнесува приближно 40%.

Ренална инсуфициенција

Кај волонтери со благи до умерени ренални нарушувања (креатинин клиренс = 30-80 ml/min), фармакокинетиката на силденафил не била изменета по земање на единечна перорална доза од 50 mg. Средната вредност на AUC и $C_{\max}$ на N-десметил метаболитот се зголемила за 126% и 73%, соодветно, во споредба со волонтерите на иста возраст кои немале ренални нарушувања. Сепак, поради големите разлики помеѓу субјектите, добиените разлики во вредностите не биле статистички значајни. Кај волонтери со тешки ренални нарушувања (креатинин клиренс <30 ml/min), клиренсот на силденафил бил намален, што довело до зголемување на средната вредност на AUC и $C_{\max}$ за 100% и 88%, соодветно, во споредба со волонтерите на иста возраст кои немале ренални нарушувања. Покрај тоа, вредностите на AUC и $C_{\max}$ на N-десметил

метаболитот биле значително зголемени за 200% и 79%, соодветно.

Хепатална инсуфициенција

Кај волонтери со блага до умерена хепатална цироза (Child-Pugh класа А и В), клиренсот на силденафил бил намален, што довело до зголемување на AUC од 84% и на $C_{\max}$ од 47%, споредено со волонтерите на иста возраст без хепатални нарушувања. Фармакокинетиката на силденафил не била проучувана кај пациенти со тешко нарушена хепатална функција.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Неклиничките податоци не укажуваат на посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедна фармакологија, токсичност на повторена доза, генотоксичност, карциноген потенцијал и репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:

микрокристална целулоза
безводен калциум хидроген фосфат
кроскармелоза натриум
хипромелоза (E464)
магнезиум стеарат

Филм-обвивка на таблетата:

лактоза монохидрат
хипромелоза (E464)
титаниум диоксид (E171)
триацетин

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години

6.4 Начин на чување

Не се потребни посебни услови на чување за овој лек.

6.5 Пакување

PVC/Al-фолија перфорирани едно-дозни блистери со 4x1 филм-обложени таблети во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските прописи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

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



8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

25 mg филм-обложени таблети: 11-7562/5

50 mg филм-обложени таблети: 11-7563/2

100 mg филм-обложени таблети: 11-7564/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

22.12.2009/16.05.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

