

# ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

## 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

DINAMICO 25 mg таблети за џвакање  
DINAMICO 50 mg таблети за џвакање  
DINAMICO 100 mg таблети за џвакање

## 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета за џвакање содржи 25 mg, 50 mg или 100 mg силденафил во облик на силденафилцитрат.

Ексципиенси со познато дејство:

Dinamico 25 mg таблети за џвакање

Една таблета содржи 70,46 mg лактоза хидрат и 2,15 mg аспартам.

Dinamico 50 mg таблети за џвакање

Една таблета содржи 140,92 mg лактоза хидрат и 4,3 mg аспартам.

Dinamico 100 mg таблети за џвакање

Една таблета содржи 281,83 mg лактоза хидрат и 8,6 mg аспартам.

За комплетна листа на ексципиенси видете дел 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблети за џвакање

DINAMICO 25 mg таблети за џвакање: бела, биконвексна таблета во форма на триаголник, со врежана ознака "25" на едната страна, димензии 7,3 x 7,0 ±0,2 mm.

DINAMICO 50 mg таблети за џвакање: бела, биконвексна таблета во форма на триаголник, со врежана ознака "50" на едната страна, димензии 8,8 x 8,6 ±0,2 mm.

DINAMICO 100 mg таблети за џвакање: бела, биконвексна таблета во форма на триаголник, со врежана ознака "100" на едната страна, димензии 11,8 x 11,6 ±0,2 mm.



## 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

### 4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Лекување на мажи со еректилна дисфункција, односно неможност за

постигнување или одржување на ерекција, доволна за успешен полов однос.

За ефикасност на силденафил потребна е сексуална стимулација.

## 4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

### Дозирање

*Употреба кај возрасни:*

Препорачаната доза е 50 mg, земена по потреба околу еден час пред сексуалната активност. Во зависност од ефикасноста и толеранцијата, дозата може да се зголеми до 100 mg, или да се намали на 25 mg. Максималната препорачана доза е 100 mg. Не се препорачува земање на повеќе од една таблета на ден. DINAMICO таблети за цвакање се земаат најмалку 1 час пред јадење или најмалку 2 часа по јадење.

*Посебна популација на пациенти*

*Употреба кај постари лица:*

Кај постарите лица не е потребно прилагодување на дозата (>65 години).

*Употреба кај пациенти со нарушена бубрежна функција:*

Препораките за дозирање опишани во “Употреба кај постари лица” се однесуваат и за пациенти со умерено до средно тешко ренално нарушување (клиренс на креатининот = 30-80 ml/min).

Бидејќи клиренсот на силденафил е намален кај пациенти со тешко ренално нарушување (клиренс на креатинин < 30 ml/min) треба да се земе во предвид доза од 25 mg. Во зависност од ефикасноста и толеранцијата, дозата може да се зголеми на 50 mg и 100 mg.

*Употреба кај пациенти со нарушена хепатална функција:*

Бидејќи клиренсот на силденафил е намален кај пациентите со хепатално нарушување (на пр. цироза) треба да се земе во предвид доза од 25 mg. Во зависност од ефикасноста и толеранцијата, дозата може да се зголеми на 50 mg и 100 mg.

*Употреба кај деца и адолесценти:*

ДИНАМИКО не е индициран кај лица под 18 години.

*Употреба кај пациенти кои користат други лекови:*

Почетна доза од 25 mg треба да се земе предвид кај пациенти кои истовремено примаат терапија со СYP 3A4 инхибитори (види дел 4.5), со исклучок на ритонавирот чијашто истовремена администрација не е препорачлива (види дел 4.4).

Со цел да се минимизира можноста за развој на постурална хипотензија, пациентите треба да се на стабилна терапија со  $\alpha$ -блокатор пред започнувањето на третманот со силденафил. Според тоа, треба да се земе предвид започнување на терапијата со доза од 25 mg силденафил (види дел 4.4 и 4.5).



### Начин на употреба

За перорална употреба.

Таблетата треба да се соцвака и да се проголта.

## 4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост на силденафил или на било која помошна компонента наведена во дел 6.1.

Во склад со познатите ефекти на силденафилот врз циклусот на азотен оксид/цикличен гванозин монофосфат (сGMP) (види дел 5.1), се покажало дека силденафилот ги потенцира хипотензивните ефекти на нитратите, и оттука, истовремената администрација со донори на азотен оксид (како што се амил нитрит или нитрати во која било форма) е контраиндицирана.

Истовремена употреба на инхибитори на PDE5 е контраиндицирана, вклучувајќи силденафил, со стимулатори на гванилат циклаза како што е риоцигуат, бидејќи може да доведе до симптоматска хипотензија (видете дел 4.5).

Препаратите за третман на еректилна дисфункција, вклучително и силденафилот, не треба да се употребуваат кај мажи на кои не им се препорачува сексуална активност (на пр. пациенти со тешки кардиоваскуларни нарушувања, како нестабилна ангина пекторис или тешка срцева инсуфициенција).

ДИНАМИКО е контраиндициран кај пациенти кои го изгубиле видот на едното око поради неартериска anteriorna исхемична оптичка невропатија (NAION англ. *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*), без разлика дали оваа појава била поврзана или не со претходно изложување на PDE5 инхибитор (види дел 4.4).

Безбедноста на силденафил не е испитувана кај следните подгрупи пациенти и поради тоа неговата употреба кај нив е контраиндицирана: тешко хепатално нарушување, хипотензија (крвен притисок под < 90/50 mmHg), историја на неодамнешен цереброваскуларен инсулт или инфаркт на миокард и познати наследни дегенеративни нарушувања на ретината како на пр. *retinitis pigmentosa* (мал број од овие пациенти имаат генетички нарушувања на ретиналните фосфодиестерази).

## 4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ

Пред воведување на фармаколошкиот третман треба да се земат анамнестички податоци и да се направи физикален преглед за да се постави дијагноза на еректилна дисфункција и да се определат можните основни причини за болеста.

Ризик фактори за кардиоваскуларни нарушувања



Пред започнувањето на каков било третман на еректилната дисфункција, лекарот треба да го има предвид кардиоваскуларниот статус на пациентот, бидејќи постои извесен степен на ризик поврзан со сексуалната активност. Силденафилот има вазодилататорни својства кои резултираат со умерено и преодно намалување на крвниот притисок (види дел 5.1). Пред препишувањето на силденафил, лекарите треба внимателно да разгледаат дали е возможно нивниот пациент со одредени постоечки болести несакано да реагира на таквите вазодилататорни дејства, особено во комбинација со сексуална активност. Кај пациенти со зголемена осетливост на вазодилататори се вбројуваат и тие со опструкција на левовентрикуларниот проток (на пр. стеноза на аорта, хипертрофична опструктивна кардиомиопатија), или тие со редок синдром на мултипла системска атрофија манифестирана со тешко нарушена автономна контрола на крвниот притисок.

Силденафил го потенцира хипотензивниот ефект на нитратите (види дел 4.3).

Во постмаркетиншката фаза биле забележани сериозни кардиоваскуларни несакани дејства, вклучително инфаркт на миокардот, нестабилна ангина пекторис, ненадејна срцева смрт, вентрикуларна аритмија, цереброваскуларна хеморагија, транзитoren исхемичен напад, хипертензија и хипотензија коишто временски се поклопувале со употребата на силденафил. Кај повеќето од пациентите, но не кај сите, веќе постоеле кардиоваскуларни фактори на ризик. Многу од забележаните појави настапиле во тек или непосредно после сексуалниот однос, а неколку се јавиле непосредно по употребата на силденафил без сексуална активност. Не е можно да се утврди дали овие појави биле директно поврзани со овие фактори или со други.

#### Пријапизам

Препаратите за третман на еректилна дисфункција, вклучително и силденафил, треба да се употребуваат претпазливо кај пациенти со анатомски деформации на penisот (како на пр. ангулација, фиброза на кавернозното тело или Peyronie-ва болест), или кај пациенти со predispozicii за пријапизам (како на пр. српеста анемија, мултипен миелом или леукемија).

Продолжена ерекција и пријапизам се пријавени при употреба на силденафил по ставање на лекот во промет. Во случај ерекцијата да трае повеќе од 4 часа, пациентот треба веднаш да побара медицинска помош. Ако пријапизмот не се излечи веднаш, можно е да се оштетат ткивата на penisот и трајно губење на потенцијата.

#### Истовремена употреба со други инхибитори на PDE5 или други облици на лечење на еректилна дисфункција

Безбедноста и ефикасноста на комбинациите на силденафил со други инхибитори на PDE5, со други терапии за пулмонарна артериска хипертензија (PAH) кои содржат силденафил (Revatio) или со други терапии за еректилна дисфункција не се испитани. Поради тоа не се препорачува употреба на вакви комбинации.



### Ефекти на видот

Случаи на нарушувања на видот се пријавени спонтано поврзано со земањето на силденафил и други PDE5 инхибитори (видете дел 4.8). Случаи на неартериска anteriorna исхемична оптичка невропатија (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy), ретка состојба, биле пријавени спонтано и во опсервациските студии поврзано со земање на силденафил и други PDE5 инхибитори (видете дел 4.8). На пациентите треба да им се советува дека во случај на ненадеен дефект на видот треба да престанат да земаат силденафил и веднаш да се консултираат со лекарот (види дел 4.3).

### Истовремена администрација со ритонавир

Не се препорачува истовремена администрација на силденафил и ритонавир (види дел 4.5).

### Истовремена администрација со алфа-блокатори

Се советува претпазливост кога силденафил се администрира кај пациенти кои земаат  $\alpha$ -блокатор, бидејќи истовремената администрација може да доведе до симптоматска хипотензија кај некои лица (види дел 4.5). Ова најверојатно се случува во текот на првите 4 часа после употребата на силденафил. Со цел да се минимизира можноста за развој на постурална хипотензија, пациентите треба да бидат хемодинамски стабилни на терапија со  $\alpha$ -блокатор пред започнувањето на третманот со силденафил. Треба да се земе предвид започнување со доза од 25 mg силденафил (види дел 4.2). Понатаму, лекарите треба да ги советуваат пациентите што да прават при појава симптоми на постурална хипотензија.

### Ефект на крварење

Испитувањата *in vitro* со хумани тромбоцити укажуваат дека силденафил го потенцира антиагрегациониот ефект на натриум нитропрусидот. Нема сигурна информација за администрацијата на силденафил кај пациенти со нарушување во коагулацијата или со активен пептичен улкус. Поради тоа кај вакви пациенти силденафил треба да се администрира само после внимателна проценка на однос ризик / корист.

### Помошни супстанции

#### Лактоза

ДИНАМИКО таблетите за џвакање содржат лактоза. ДИНАМИКО не треба да употребуваат мажи кои имаат ретко вродено нарушување со неподносливост на глукоза, недостаток на Лап лактаза или глукозо-галактоза малабсорбција.

ДИНАМИКО таблетите за џвакање не се индицирани за употреба кај жени.

#### Жени

ДИНАМИКО не е индициран за употреба кај жени.



#### 4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

*Дејство на други лекови врз силденафил*

*Испитувања in vitro:*

На метаболизмот на силденафил главно делува цитохром P450 (CYP) изоформите 3A4 (главен пат) и 2C9 (спореден). Поради тоа инхибиторите на овие изоензими може да го намалат клиренсот на силденафил.

*Испитувања in vivo:*

Популационите фармакокинетски анализи на податоците од клиничките испитувања укажуваат на намалување на клиренсот на силденафил кога е администриран истовремено со инхибитори на CYP3A4 (како што се кетоконазол, еритромицин, циметидин). Иако кај овие пациенти не е забележана зголемена инциденца на несакани појави, кога силденафилот се администрира истовремено со CYP3A4 инхибитори, треба да се земе предвид употребата на доза од 25 mg.

Истовремената администрација со инхибиторот на HIV протеазата - ритонавир, кој е високопотентен инхибитор на P450, при "steady state" (500 mg 2 x дневно) со силденафил (100 mg еднократна доза) резултира со зголемување на C<sub>max</sub> на силденафил за 300 % (4-кратно) и зголемување на AUC на силденафил во плазма за 1000 % (11-кратно). После 24 часа, нивото на силденафил во плазмата било се уште околу 200 ng/ml, споредено со околу 5 ng/ml кога бил даден само силденафил. Ова е во склад со забележаните ефекти на ритонавирот врз низа супстрати на P450. Силденафилот нема ефекти врз фармакокинетиката на ритонавир. Врз основа на овие фармакокинетски резултати не се препорачува истовремена администрација на силденафил со ритонавир (види дел 4.4) и при каква било услови максималната доза на силденафил во никој случај не треба да надмине 25 mg за време од 48 часа.

Истовремената администрација со HIV протеаза инхибиторот - саквинавир, инхибитор на CYP3A4, при "steady state" (1200 mg 3 x дневно) со силденафил (100 mg еднократна доза) резултира со зголемување на C<sub>max</sub> на силденафил за 140 % и зголемување на AUC на силденафил за 210 %. Силденафилот нема ефекти врз фармакокинетиката на саквинавир (види дел 4.2). Поголеми ефекти се очекуваат од посилните инхибитори на CYP3A4 како што се кетоконазол и итраконазол.

Кога еднократна доза од 100 mg силденафил била администрирана со еритромицин, специфичен инхибитор на CYP3A4, при "steady state" (500 mg 2 x дневно во тек на 5 дена), се јавило зголемување во системската експозиција на силденафил (AUC) за 182 %. Кај здрави доброволци, немало докази за делувањето на азитромицин (500 mg дневно во тек на 3 дена) на AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, константата на брзината на елиминација стапка, или на полуживотот на елиминација на силденафил или на неговите главни циркуирачки метаболити. Циметидинот (800 mg), инхибитор на цитохром P450 и неспецифичен инхибитор на CYP3A4, предизвикал зголемување на плазма-концентрацијата на силденафил (50 mg) за 56% при еднократна администрација кај здрави доброволци.



Сокот од грејпфрут е слаб инхибитор на CYP3A4 во метаболизмот на сидот на цревата и може да доведе до умерено зголемување на плазматските нивоа на силденафилот.

Еднократна доза на антацид (магнезиум хидроксид/алуминиум хидроксид) не влијае врз биорасположливоста на силденафил.

Иако не биле изведени специфични испитувања за интеракции на сите медицински производи, популационите фармакокинетски анализи не покажале никакви ефекти врз фармакокинетиката на силденафилот при истовремената употреба со групите CYP2C9 инхибитори (како што се толбутамидот, варфаринот), инхибиторите на CYP2D6 (како што се селективните инхибитори на "reuptake" на серотонинот, трицикличните антидепресиви), групата тијазиди и сродни диуретици, диуретиците кои штедат калиум, АКЕ инхибиторите, блокаторите на калциумовите канали,  $\beta$ -блокатори или индукторите на CYP450 метаболизмот (како на пр. рифампицинот, барбитуратите).

Во испитување со здрави машки доброволци, истовремена примена на антагонисти на ендотелин, босентан (индуктор на CYP3A4 (умерен), CYP2C9 и можно CYP2C19), во состојба на динамичка рамнотежа (125 mg два пати на ден) со силденафил во состојба на динамичка рамнотежа (80 mg три пати на ден), резултирала со 62,6% намалување на AUC, односно 55,4% намалување на  $C_{max}$  на силденафил. Поради тоа, при истовремена употреба на јаки CYP3A4 индуктори, како што е рифампицин, се очекува зголемено намалување на концентрацијата на силденафил во плазмата.

Никорандил е хибрид на активатор на калиумски канали и нитрат. Поради нитратната компонента тој има голем потенцијал за сериозни интеракции со силденафилот.

#### *Дејство на силденафил врз други медицински производи*

##### *Испитувања in vitro:*

Силденафилот е слаб инхибитор на цитохром P450 изоформите 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ). Имајќи го предвид пикот на плазматските концентрации на силденафилот од околу 1  $\mu M$  после препорачаните дози, не е веројатно дека силденафил ќе го промени клиренсот на супстратите од овие изоензими.

Нема податоци за интеракции на силденафилот со неспецифичните инхибитори на фосфодиестеразата какви што се теофилинот или дипиридамолот.

##### *Испитувања in vivo:*

Во склад со познатите ефекти на силденафилот врз циклусот на азотен оксид/cGMP (види дел 5.1), се покажало дека силденафил ги потенцира хипотензивните ефекти на нитратите, и оттука, истовремената администрација со донори на азотен оксид или нитрати во која било форма е контраиндицирана (види дел 4.3).





Додавањето на единечна доза на силденафил во сакубитрил/валсартан при стабилна состојба кај пациенти со хипертензија беше поврзано со значително поголемо намалување на крвниот притисок во споредба со администрацијата само на сакубитрил/валсартан. Затоа, треба да се внимава кога силденафил се иницира кај пациенти третирани со сакубитрил/валсартан.

Силденафил (100 mg) не влијае врз фармакокинетиката во состојба на динамичка рамнотежа на инхибиторите на HIV протеазата, саквинавир и ритонавир, обата супстрати на CYP3A4.

Кај здрави машки доброволци, силденафил во состојба на динамичка рамнотежа (80 mg три пати на ден) резултирал со 49,8% зголемување на AUC на босентан и 42% зголемување на  $C_{max}$  на босентан (125 mg два пати на ден).

#### 4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА ПЛОДНОСТ, БРЕМЕННОСТ И ДОЕЊЕ

ДИНАМИКО таблетите за цвакање не се индицирани за употреба кај жени.

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

Во репродукциските студии кај стаорци и зајаци не се најдени никакви значајни несакани дејства после перорална употреба на силденафил. Немало влијание на мотилитетот и морфологијата на сперматозоидите после една перорална доза од 100 mg силденафил кај здрави доброволци (видете дел 5.1).

#### 4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Не се спроведени студии за влијанието врз способноста за возење или управување со машини.

Вртоглавица и промени во видот биле пријавени во клинички испитувања со силденафил, затоа пациентите треба да знаат како реагираат на ДИНАМИКО, пред да возат автомобил или управуваат со машини.

#### 4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Содржина на безбедносен профил

Безбедносниот профил на силденафил се базира на 64 двојно-слепи, плацебо-контролирани клинички испитувања со препорачан режим на дозирање во кои биле вклучени 9570 пациенти. Најчестите забележани несакани реакции во клиничките испитувања кај пациентите третирани со силденафил биле главоболка, зацрвенување, диспепсија, нарушување на видот, назална конгестија, вртоглавица, мачнина, бранови на топлина, цијанопсија и замаглен вид.

Собраните несакани реакции на лекот после пуштањето во промет покриваат период >10 години. Фреквенцијата на овие реакции не може точно да се определи, бидејќи сите несакани реакции не биле пријавени



кај носителот на одобрението за пуштање во промет и не биле вклучени во базата на податоци за безбедност на лекот.

**Табеларен приказ на несакани реакции**

Во табелата подолу, сите медицински важни несакани реакции кои се јавиле во клиничките испитувања со инциденца поголема од плацебо се набројани според класата системи и органи и според фреквенцијата (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  $< 1/1.000$ ).

Понатаму, фреквенцијата на медицински важните несакани реакции забележани во постмаркетиншките искуства е вклучена како непозната.

Во рамките на секое групирање според фреквенција, несаканите дејства се претставени според редослед на намалување на сериозноста.

**Табела 1: Медицински важни несакани реакции забележани во клиничките испитувања поголеми од тие со плацебо и медицински важни несакани реакции забележани при постмаркетиншкото следење.**

<u>Органски систем</u>	<u>Несакани реакции</u>
<u>Инфекции и инфестации</u>	
<u>Помалку чести</u>	<u>Ринитис</u>
<u>Нарушувања во имуниот систем</u>	-
<u>Помалку често</u>	<u>Реакции на преосетливост</u>
<u>Нарушувања на нервниот систем</u>	-
<u>Многу често</u>	<u>Главоболка</u>
<u>Често</u>	<u>Замаеност</u>
<u>Помалку често</u>	<u>Поспаност, хипоестезија</u>
<u>Ретко</u>	<u>Цереброваскуларен инсулт, транзиторен исхемичен напад, епилептичен напад*, повторен епилептичен напад*, синкопа</u>
<u>Нарушувања на очите</u>	-
<u>Често</u>	<u>Нарушувања во видот, нарушувања во препознавањето на боите**, замаглен вид</u>
<u>Помалку често</u>	<u>Нарушувања во солзењето***, болка во окото, фотофобија, фотопсија, кроматопсија, хиперемија на око, зголемена осетливост при гледање во</u>

	<u>светлина.</u>
<u>Ретко</u>	<u>Неартериска антериорна исхемична оптичка невропатија (НАИОН)*, ретинална васкуларна оклузија*, ретинално крварење, артериосклеротска ретинопатија, нарушување на мрежницата, глауком, дефект на видното поле, диплопија, намалена острина на вид, миопија, астигмација, флотирачки заматувања на стаклестото тело, мидријаза, светлосна аура, едем на око, оток на око, пореметување на окото, конјуктивална хиперимија, иритација на окото, невообичаена осетливост на окото, едем на капакот, обезбојување на белката на окото</u>
<u>Нарушувања на внатрешното уво и лавиринтот</u>	-
<u>Помалку често</u>	<u>Вртоглавица, тинитус</u>
<u>Ретко</u>	<u>Глувост</u>
<u>Васкуларни нарушувања</u>	-
<u>Често</u>	<u>Зацрвенување со чувство на топлина, бранови на топлина</u>
<u>Помалку често</u>	<u>Хипертензија, хипотензија</u>
<u>Срцеви нарушувања</u>	-
<u>Помалку често</u>	<u>Палпитации, тахикардија</u>
<u>Ретко</u>	<u>Ненадејна кардијална смрт*, миокарден инфаркт, атријална фибрилација, вентрикуларна аритмија*, нестабилна ангина</u>
<u>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</u>	-
<u>Често</u>	<u>Назална конгестија</u>
<u>Помалку често</u>	<u>Епистакса, синусна конгестија</u>
<u>Ретко</u>	<u>Болки во грло, назален едем, сува носна слузница</u>
<u>Гастроинтестинални нарушувања</u>	-
<u>Често</u>	<u>Диспепсија, гадење</u>
<u>Помалку често</u>	<u>Повраќање, сува уста, болки во горниот дел на абдоменот, гастроезофагеална</u>



	рефлуксна болест
Ретко	Орална хипоестезија
<b>Нарушувања на кожата, поткожното ткиво и меките ткива</b>	-
Помалку често	Осип на кожата
Ретко	Steven-Johnson-ов синдром (SJS)*, токсична епидермална некролиза (TEN)*.
<b>Нарушувања на мускулоскелетното и сврзното ткиво</b>	-
Помалку често	Мијалгија, болки во екстремитетите
<b>Бубрежни и уринарни нарушувања</b>	
Помалку често	Хематурија
<b>Нарушувања во репродуктивниот систем и дојката</b>	-
Ретко	Пријапизам*, продолжена ерекција, хематоспермија, пенилна хеморагија
<b>Општи нарушувања и реакции на местото на администрација</b>	-
Помалку често	Градна болка, замор, чувство на топлина
Ретко	Раздразливост
<b>Испитувања</b>	-
Помалку често	Забрзан пулс

\* Пријавено исклучиво по ставање на лекот во промет

\*\* Визуелно нарушување на перцепција на бои: клоропсија, кроматопсија, цијанопсија, еритропсија и ксантопсија

\*\*\* Нарушување при солзење: суво око, нарушување при солзење и зголемено солзење

### **Пријавување на несакани дејства**

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано пратење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите 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

Во испитувањата со еднократна доза на силденафил кај доброволци, во дози до 800 mg, несаканите реакции биле слични со оние кои примале пониски дози, но се јавиле со зголемена инциденца и биле потешки. Дозите од 200 mg силденафил не резултирале со зголемена ефикасност, но инциденцата на несаканите реакции (главоболка, зацрвенување, вртоглавица, диспесија, назална конгестија, нарушен вид) била зголемена.

Во случај на предозирање, треба да се применат стандардни мерки на поддршка. Побрз клиренс на силденафилот преку дијализа не се очекува, поради тоа што силденафилот во голема мерка се врзува за протеините во плазмата и не се елиминира преку урина.

## 5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### 5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

#### **Фармакотерапевтска група:**

Уролошки препарати. Лекови кои се употребуваат при ерекtilна дисфункција.

**АТС-код:** G04BE03.

#### Механизам на дејство

Силденафил е орален лек за ерекtilна дисфункција. Во природен амбиент, т.е. при сексуална стимулација ја обновува нарушената ерекtilна функција со зголемување на приливот на крв во пенисот.

Физиолошкиот механизам одговорен за ерекција на пенисот вклучува ослободување на азотен оксид (NO) во корпус кавернозум за време на сексуалниот стимул. Потоа азотниот оксид го активира ензимот гванилат-циклаза, што резултира со зголемување на нивото на цикличен гванозин монофосфат (cGMP), предизвикувајќи релаксација на мазните мускули во корпус кавернозум и овозможувајќи прилив на крв во пенисот.

Силденафил е моќен селективен инхибитор на специфичната фосфодиестераза тип 5 (PDE5) во корпус кавернозум, каде што PDE5 е одговорна за разградбата на cGMP. Силденафилот има периферно место на дејство врз ерекцијата. Силденафилот нема директно релаксаторно дејство врз изолиран човечки корпус кавернозум, но силно го зголемува релаксаторното дејство на NO во ова ткиво. Кога е активиран циклусот NO/cGMP, што се јавува при сексуална стимулација, инхибицијата на PDE5 со силденафил резултира со зголемувањс на нивото на cGMP во корпус кавернозум. Поради тоа, неопходна е сексуална стимулација за да може силденафилот да ги манифестира неговите корисни фармаколошки ефекти.

### Фармакодинамски својства

Испитувањата *in vitro* покажуваат дека силденафилот е селективен за PDE5, вклучен во процесот на ерекција. Неговото дејство е појако на PDE5 отколку на други познати фосфодиестерази. Има и 10 пати поголема селективност кон PDE6 која што е вклучена во фототрансдукцијата во ретината. При максимални препорачани дози, силденафилот нема релевантно дејство на други фосфодиестерази поради неговото високо ниво на селективност преку 80 пати за PDE1, преку 700 пати за PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. Посебно силденафилот има 4000 пати поголема селективност за PDE5, отколку за PDE3 која е cAMP-специфична фосфодиестеразна изоформа вклучена во контролата на срцевата контрактилност.

### Клиничка ефикасност и сигурност

Спроведени се две клинички испитувања специфично дизајнирани за да се утврди временскиот прозорец по употребата на силденафил, време потребно да се предизвика ерекција како одговор на сексуалната стимулација. Во плетизмографско испитување на пенисот (RigiScan) кај гладни пациенти просечното време потребно да се постигне 60% ригидност (доволна за сексуален однос) кај оние што добиле ерекции со силденафил била 25 минути (распон од 12-37 минути). Во друго RigiScan испитување, силденафилот овозможи ерекција, како одговор на сексуална стимулација, во траење од 4-5 часа после дозата.

Силденафилот предизвикува умерено и преодно намалување на крвниот притисок, кое во повеќето случаи не дава клинички ефекти. Средното максимално намалување на систолниот крвен притисок во лежечка положба после 100 mg орална доза силденафил изнесувало 8,4 mmHg, а на дијастолниот крвен притисок се намалил за 5,5 mmHg. Овие намалувања во крвниот притисок се во согласност со вазодилататорните ефекти на силденафилот, најверојатно заради зголемувањето на нивото на cGMP во мазните мускули на крвните садови. Еднократна орална доза на силденафил до 100 mg кај здрави доброволци не предизвикува клинички релевантни ефекти врз ЕКГ.

Во испитување на хемодинамските ефекти со еднократна орална доза од 100 mg кај 14 пациенти со тешка коронарна болест (CAD) (>70% стеноза на најмалку една коронарна артерија), средниот систолен и дијастолен притисок на крвта во мирување се намалил за 7%, односно 6%, во споредба со почетните вредности. Средниот пулмонален систолен крвен притисок се намалил за 9%. Силденафилот не покажал ефекти врз срцевата функција и не го нарушил крвниот проток низ стенозираните коронарни артерии.

Не биле демонстрирани клинички релевантни разлики што би ја ограничувале употребата на силденафил при ангина пекторис, споредено со плацебо, во двојно слепо контролирано стрес тест испитување кај 144 пациенти со еректилна дисфункција и хронична стабилна ангина кои редовно земале антиангинални лекови (освен нитрати).

Лесни и преодни промени во разликувањето на боите (сина/зелена) се забележани кај некои лица со помош на Farnsworth-Munsell тестот со 100

нијанси 1 час после дозата од 100 mg, без евидентни ефекти после 2 часа од администрацијата. Можниот механизам за овие промени во разликувањето на боите е поврзан со инхибицијата на PDE6, кој што е вклучен во фототрансдукциската каскада на ретината. Силденафилот нема ефекти врз остријата на видот или осетливоста на контрасти. Во една мала плацебо контролирана студија, кај пациенти со потврдена макуларна дегенерација во раната возраст (n=9), силденафилот (поединечна доза од 100 mg) се поднесувал добро и не покажала клинички значајни промени во спроведените тестови на видот (острина на видот, Amsler grid, разликување на бои со симулација на светлосни сообраќајни знаци, периметар по Humphrey и фотострес).

После еднократна перорална доза од 100 mg силденафил кај здрави доброволци не се јавиле промени во мотилитетот на сперматозоидите и нивната морфологија (видете дел 4.6).

#### *Други информации од клиничките испитувања*

Во клиничките испитувања силденафилот бил администриран кај повеќе од 8000 пациенти на возраст од 19-87 години. Биле застапени следните групи пациенти: постари (19,9%), пациенти со хипертензија (30,9%), 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 простата (3,7%), радикална простатектомија (3,3%). Следните групи не биле застапени или биле исклучени од клиничките испитувања: пациенти со пелвична хируршка интервенција, пациенти после радиотерапија, пациенти со тешко ренално или хепатално нарушување и пациенти со одредени кардиоваскуларни заболувања (види дел 4.3).

Во испитувањата со фиксна доза, соодносот на пациентите кај кои после третманот е забележано подобрување во ерекциите бил 62% (25 mg), 74% (50 mg) и 82% (100 mg), споредено со 25% со плацебо. Во контролните клинички испитувања стапката на прекин на терапијата со силденафил била ниска, слично како кај плацебо.

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



## 5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

### *Апсорбција*

Силденафил брзо се апсорбира. Максималните плазматски концентрации се постигнуваат за време од 30-120 минути (просек 60 минути) при орална примена на гладно. Средната апсолутна орална биорасположливост е 41% (од 25-63%). После орално дозирање AUC и C<sub>max</sub> на силденафилот се зголемуваат пропорционално на дозата која е над препорачаниот дозен

распон (25-100 mg).

### *Дистрибуција*

Средниот "steady state" волумен на дистрибуција ( $V_d$ ) на силденафил е 105 L, што укажува на изразена дистрибуција во ткивата. По еднакратна перорална доза од 100 mg, средната максимална тотална плазма концентрација на силденафил е околу 440 ng/ml (CV 40%). Бидејќи силденафил (и неговиот главен циркулирачки N-desmethyl метаболит) е 96% врзан за плазма протеините, ова резултира со средна максимална слободна концентрација во плазмата за силденафил од 18 ng/ml (38 nM). Врзувањето со протеините не зависи од вкупните концентрации на лекот.

Во ејакулатот на здрави доброволци после примањето силденафил (100 mg еднакратна доза) имало помалку од 0,0002% (просечно 188 ng) од администрираната доза после 90 минути.

### *Метаболизам*

Силденафилот се метаболизира претежно со помош на хепаталните микрозомални изоензими CYP3A4 (главен пат) и со CYP2C9 (спореден пат). Главниот метаболит во циркулацијата е резултат на N-деметилацијата на силденафилот. Овој метаболит има селективен профил кон фосфодиестеразата сличен на силденафилот, а моќта *in vitro* врз PDE5 е околу 50% од силденафилот. Плазма концентрациите на овој метаболит се околу 40% од концентрацијата на силденафилот. N-дезметил метаболитот понатаму се метаболира со краен  $T_{1/2}$  од околу 4 часа.

### *Елиминација*

Вкупниот клиренс на силденафилот е 41 L/h со резултантна терминална фаза на  $T_{1/2}$  од 3-5 часа. И после орална и после i.v. администрација, силденафилот се екскретира преку неговите метаболити претежно во фецес (околу 80% од администрираната перорална доза), а помалку преку урина (околу 13% од администрираната перорална доза).

### Фармакокинетика кај посебни групи пациенти:

#### *Постари лица*

Постарите здрави доброволци (65 години и повеќе) имаат намален клиренс на силденафил, што резултира со околу 90% повисока концентрација на силденафилот и неговиот активен N-дезметил метаболит во плазмата, споредено со концентрациите кај помладите здрави доброволци (18-45 години). Заради разликите во врзувањето со плазматските протеините во зависност од возраста, соодветното зголемување на концентрациите на слободниот силденафил во плазма е 40%.

#### *Ренална инсуфициенција*

Кај доброволци со благо до средно ренално оштетување (клиренс на креатинин = 30-80 ml/min) фармакокинетиката не била променета после примањето на еднакратна орална доза од 50 mg силденафил. Средните вредности за AUC и  $C_{max}$  на N-дезметил метаболитот биле зголемени на

126%, односно 73%, во споредба со доброволци на иста возраст без ренални оштетувања. Меѓутоа, ако се земе предвид големата интериндивидуална варијабилност, овие разлики немаат статистичко значење. Кај доброволци со тешко ренално оштетување (клиренс на креатинин < 30 ml/min), клиренсот на силденафил бил намален, резултирајќи со просечно зголемување на вредностите за AUC и C<sub>max</sub> за 100%, односно 88%, во споредба со доброволци на иста возраст без ренални оштетувања. Понатаму, вредностите на AUC и C<sub>max</sub> на N-дезметил метаболитот биле значајно зголемени за 200% односно 79%.

#### *Хепатална инсуфициенција*

Кај доброволци со блага до умерена хепатална цироза (Child-Pugh A и B) клиренсот на силденафил бил намален, резултирајќи со зголемување на AUC (84%) и C<sub>max</sub> (47%) споредено со доброволци на иста возраст без хепатално оштетување. Фармакокинетиката на силденафил кај пациенти со тешко оштетување на хепаталната функција не е испитувана.

### **5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА**

Претклиничките податоци не укажуваат на посебен ризик за луѓето врз основа на конвенционалните испитувања на фармаколошката безбедност, токсичноста при повторувани дози, генотоксичноста, канцерогениот потенцијал (канцерогеноста) и токсичноста за репродукцијата и развојот.

### **6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

#### **6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ**

DINAMICO 25 mg, 50 mg и 100 mg таблети за цваќање.

Калиум полакрилин  
Вода, прочистена  
Магнезиум стеарат  
Силициум диоксид, колоиден, безводен  
Аспартам  
Кармелозанатриум, вмрежена  
Вкус на пепреминт  
Лактоза хидрат  
Повидон К-30



#### **6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ**

Не е применливо.

#### **6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ**

3 години

#### **6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ**

Да се чува во оригинално пакување, заштитен од светлина.

Лекот се чува на места недостапни за деца.

#### 6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО

2 (1x2) таблети за цвакање во (PVC/PCTFE//Al) блистер  
4 (1x4) таблети за цвакање во (PVC/PCTFE//Al) блистер

#### 6.6 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ПРИ ОТСТРАНУВАЊЕ

Нема посебни барање.

#### 7. Носител на одобрението за ставање на лекот во промет

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје  
ул.Никола Парапунов бб 1000 Скопје  
Р.Северна Македонија

#### 8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ДИНАМИКО 25 mg таблета за цвакање, 4 таблети за цвакање (блистер 1 x 4)/кутија: 11-7245/1

ДИНАМИКО 50 mg таблета за цвакање, 4 таблети за цвакање (блистер 1 x 4)/кутија: 11-7247/1

ДИНАМИКО 50 mg таблета за цвакање, 2 таблети за цвакање (блистер 1 x 2)/кутија: 11-7246/1

ДИНАМИКО 100 mg таблета за цвакање, 4 таблети за цвакање (блистер 1 x 4)/кутија 11-7248/1

ДИНАМИКО 100 mg таблета за цвакање, 2 таблети за цвакање (блистер 1 x 2)/кутија: 11-7249/1

#### 9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

09.08.2019

#### 10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2023 година

