

# DINAMICO/ДИНАМИКО

Таблети за џвакање

Предлог текст на  
**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ  
НА ЛЕКОТ**

## **DINAMICO / ДИНАМИКО**

**Sildenafil**

Таблети за џвакање од 25 mg, 50 mg и 100 mg

### 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

DINAMICO 25 mg таблети за џвакање: една таблета за џвакање содржи 25 mg силденафил во форма на силденафил цитрат.

DINAMICO 50 mg таблети за џвакање: една таблета за џвакање содржи 50 mg силденафил во форма на силденафил цитрат.

DINAMICO 100 mg таблети за џвакање: една таблета за џвакање содржи 100 mg силденафил во форма на силденафил цитрат.

*За комплетната 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.

DINAMICO 50 mg таблети за џвакање: бела, биконвексна таблета во форма на триаголник, со врежана ознака "50" на едната страна.

DINAMICO 100 mg таблети за џвакање: бела, биконвексна таблета во форма на триаголник, со врежана ознака "100" на едната страна.



# ДИНАМИКО/ДИНАМИКО

## Таблети за џвакање

### 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

##### **Возрасни / Постари лица:**

Таблетата треба да се соџвака и да се проголта.

##### *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. Максималната препорачана фреквенција е еднаш дневно. Не се препорачува земање на повеќе од една таблета на ден.

##### *Употреба кај постари лица:*

Кај постарите лица не е потребно прилагодување на дозата.

##### *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).



## DINAMISO/DИНАМИКО

### Таблети за цвакање

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).

#### 4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост на силденафил или на било која помошна компонента. 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. 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 (НАИОН), 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 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.

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

## DINAMISO/DINAMIKO

### Таблети за цвакање

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.

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

Безбедноста и ефикасноста на комбинациите на силденафил со други терапии за ерекtilна дисфункција не се испитани. Поради тоа не се препорачува употреба на вакви комбинации.

Забележани се дефекти во видот и неартериска антериорна исхемична оптичка невропатија кои биле поврзани со употребата на силденафил и други PDE5 инхибитори. 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).

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

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.

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.



## DINAMISO/ДИНАМИКО

### Таблети за џвакање

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.

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

*Дејство на други медицински производи врз силденафил*

*Испитувања in vitro:*

На метаболизмот на силденафил главно делува цитохром P450 (CYP) изоформите 3A4 (главен пат) и 2C9 (спореден) на. 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 посилените 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



## DINAMISO/DINAMIKO

### Таблети за цваќање

стапка, или на полуживотот на елиминација на силденафил или на неговите глави 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 еднакратна 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.

Еднакратна 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 "геуптаке" 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).

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).

Истовремената администрација на силденафил со  $\alpha$ -блокатор кај мал број осетливи лица може да доведе до симптоматска хипотензија. Ова, најверојатно, се јавува во првите 4 часа по дозирањето (види дел 4.2 и 4.4). Во три испитувања на специфични лек-лек интеракции, биле истовремено администрирани  $\alpha$ -блокаторот доксazosин (4 mg и 8 mg) и силденафил (25 mg, 50 mg или 100 mg) кај пациенти со бенигна хиперплазија на простата (БХП) стабилизирани со терапија со доксazosин.



## DINAMICO/ДИНАМИКО

### Таблети за џвакање

Кај испитуваните, просечните дополнителни намалувања на крвниот притисок во легната положба биле 7/7 mmHg, 9/5 mmHg и 8/4 mmHg, а во стоечка положба биле 6/6 mmHg, 11/4 mmHg односно 4/5 mmHg. Кога силденафил и доксазосин биле администрирани истовремено кај пациенти стабилизирани со доксазосин, не многу често била забележана симптоматска постурална хипотензија. Била забележана вртоглавица и зашеметеност, но не и синкопа.

Не се докажани значајни интеракции при истовремена администрација на силденафил (50 mg) со толбутамид (250 mg) или со варфарин (40 mg), иако обата се метаболизираат со помош на CYP2C9.

Силденафил (50 mg) не го зголемува продолженото време на крвавење предизвикано од ацетилсалицилната киселина (150 mg).

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

Групното испитување на следните класи анихипертензивни лекови: диуретици,  $\beta$ -блокатори, АКЕ инхибитори, анготензин II антагонисти, вазодилататори и антихипертензивни со централно дејство, блокатори на адренергични неврони, блокатори на калциумови канали и алфа-блокатори не покажало разлика во профилот на несаканите дејства кај пациентите кои употребувале силденафил, во споредба со плацебо терапијата. Во една посебна студија за интеракција на силденафил (100mg) употребен истовремено со амлодипин кај пациенти со хипертензија, имало дополнителни намалувања на систолниот притисок од 8 mmHg и на дијастолниот од 7 mmHg, во лежечка положба. Овие дополнителни намалувања на крвниот притисок биле со слична големина како тие на силденафилот употребен сам кај здрави доброволци (види дел 5.1).

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

#### 4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

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

Во репродукциските студии кај стаорци и зајаци не се најдени никакви значајни несакани дејства после перорална употреба на силденафил..

#### 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.



# DINAMISO/DINAMIKO

## Таблети за цвакање

### 4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Безбедносниот профил на силденафил се базира на 67 плацебо-контролирани клинички испитувања со препорачан режим на дозирање во кои биле вклучени 8691 пациенти. Најчестите забележани несакани реакции во клиничките испитувања кај пациентите третирани со силденафил биле главоболка, зацрвенување, нарушувања во варењето, нарушување на видот, назална конгестија, вртоглавица и проблеми во препознавањето на боите.

Собраните несакани реакции на лекот после пуштањето во промет покриваат период >9 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.

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.**

Органски систем	Несакани реакции
<b>Нарушувања во имуниот систем</b>	
Ретко	Реакции на преосетливост
<b>Нарушувања на нервниот систем</b>	
Многу често	Главоболка
Често	Замаеност
Помалку често	Поспаност, хипоестезија
Ретко	Цереброваскуларен инсулт, синкопа
Не е познато	Транзитна исхемичен напад, епилептичен напад, повторен епилептичен напад

# DINAMISO/DINAMIKO

## Таблети за цваќање

<b>Нарушувања на очите</b>	
Често	Нарушувања во видот, нарушувања во препознавањето на боите.
Не многу често	Коњуктивални нарушувања, нарушувања во очите, нарушувања во солзењето, други очни нарушувања
Непознато	Неартериска антериорна исхемична оптичка невропатија (НАИОН), ретинална васкуларна оклузија, дефект во видното поле
<b>Нарушувања на внатрешното уво и лавиринтот</b>	
Помалку често	Вртоглавица, тинитус
Ретко	Глувост*
<b>Васкуларни нарушувања</b>	
Често	Зацрвенување
Ретко	Хипертензија, хипотензија
<b>Срцеви нарушувања</b>	
Помалку често	Палпитации, тахикардија
Ретко	Миокарден инфаркт, атријална фибрилација
Непознато	Вентрилуларна аритмија, нестабилна ангина пекторис, ненадејна кардијална смрт
<b>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</b>	
Често	Назална конгестија
Ретко	Епистакса
<b>Гастроинтестинални нарушувања</b>	
Често	Диспепсија
Помалку често	Повраќање, мачнина, сува уста
<b>Нарушувања на кожата, поткожното ткиво и меките ткива</b>	
Помалку често	Исип на кожата
Непознато	Steven-Johnson-ов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN).



## DINAMISO/ДИНАМИКО

### Таблети за џвакање

Нарушувања на мускулоскелетното и сврзното ткиво	
Помалку често	Мијалгија
Нарушувања во репродуктивниот систем и дојката	
Непознато	Пријапизам, продолжена ерекција
Општи нарушувања и реакции на местото на администрација	
Помалку често	Градна болка, замор
Испитувања	
Помалку често	Забрзан пулс

\* Нарушувања на увото: ненадејна глувост. Ненадејно намалување или губиток на слухот се забележани кај мал број постмаркетиншки случаи и клинички испитувања при употребата на PDE5 инхибитори, вклучувајќи го и силденафилот

#### 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 побргу и биле потешки.

Дозите од 200 mg силденафил не резултирале со зголемена ефикасност, но инциденцата на несаканите реакции (главоболка, зацрвенување, вртоглавица, диспепсија, 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:**

Лекови кои се употребуваат при еректилна дисфункција.

АТС-код: G04BE03.



## DINAMISO/DИНАМИКО

### Таблети за цвакање

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 (сGMP), 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 сGMP. 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/сGMP, што се јавува при сексуална стимулација, инхибицијата на PDE5 со силденафил резултира со зголемување на нивото на сGMP во корпус кавернозум. Поради тоа, неопходна е сексуална стимулација за да може силденафилот да ги манифестира неговите корисни фармаколошки ефекти.

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 PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. Посебно силденафилот има 4.000 пати поголема селективност за PDE5, отколку за PDE3 која е сAMP-специфична фосфодиестеразна изоформа вклучена во контролата на срцевата контрактилност.

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 сGMP во мазните мускули на крвните садови. Еднократна орална доза на силденафил до 100 mg кај здрави доброволци не предизвикува клинички релевантни ефекти врз ЕКГ.



## DINAMISO/ДИНАМИКО

### Таблети за цваќање

Во испитување на хемодинамските ефекти со еднакратна орална доза од 100 mg кај 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 базалните 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 PGE<sub>6</sub>, кој што е вклучен во фототрансдукциската каскада на ретината. Силденафилот нема ефекти врз острината 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 еднакратна перорална доза од 100 mg силденафил кај здрави доброволци не се јавиле промени во мотилитетот на сперматозоидите и нивната морфологија.

#### **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%), депресии (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%), органска еректилна дисфункција (68%), постари (67%), дијабетес мелитус (59%),

## DINAMISO/DИНАМИКО

### Таблети за џвакање

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<sub>d</sub>) на силденафил е 105 L, што укажува на изразена дистрибуција во ткивата. По еднократна 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 еднократна 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<sub>1/2</sub> од околу 4 часа.

##### Елиминација

Вкупниот клиренс на силденафилот е 41 L/h со резултантна терминална фаза на T<sub>1/2</sub> 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).



# DINAMICO/ДИНАМИКО

## Таблети за џвакање

*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 еднократна орална доза од 50 mg силденафил. Средните вредности за AUC и C<sub>max</sub> 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 80%, во споредба со доброволци на иста возраст без ренални оштетувања. Понатаму, вредностите на AUC и C<sub>max</sub> на 14-дезметил метаболитот биле значајно зголемени за 79% односно 200%.

### *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

## 6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

DINAMICO 25 mg, 50 mg и 100 mg

Калиев полакрилин

Вода, прочистена

Магнезиум стеарат

Силициум диоксид, колоиден, безводен



# DINAMICO/ДИНАМИКО

## Таблети за џвакање

Аспартам  
Кармелозанатриум, вомрежена  
Вкус на пепреминт  
Лактоза хидрат  
Повидон К-30

### 6.2 ИНКМПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.

### 6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

2 години од датумот на производство.

Да не се употребува по изминување на рокот на употреба.

### 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

Блистер пакувања (PVC/PCTFE//Al)

DINAMICO 25 mg таблета за џвакање 1 (1x1) таблета за џвакање/кутија  
DINAMICO 25 mg таблети за џвакање 2 (1x2) таблети за џвакање/кутија  
DINAMICO 25 mg таблети за џвакање 4 (1x4) таблети за џвакање/кутија:

DINAMICO 50 mg таблета за џвакање 1 (1x1) таблета за џвакање/кутија  
DINAMICO 50 mg таблети за џвакање 2 (1x2) таблети за џвакање/кутија  
DINAMICO 50 mg таблети за џвакање 4 (1x4) таблети за џвакање/кутија:

DINAMICO 100 mg таблета за џвакање 1 (1x1) таблета за џвакање/кутија  
DINAMICO 100 mg таблети за џвакање 2 (1x2) таблети за џвакање/кутија  
DINAMICO 100 mg таблети за џвакање 4 (1x4) таблети за џвакање/кутија:

### 6.6 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ПРИ ОТСТРАНУВАЊЕ

Нема посебни барање.

## 8. ПРОИЗВОДИТЕЛ

ПЛИВА Хрватска д.о.о.  
Прилаз баруна Филиповиќа 25  
10 000 Загреб, Хрватска



**DINAMISO/DINAMIKO**

**Таблети за цвакање**

---

**8. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

Плива ДООЕЛ Скопје  
Ул. Никола ПАрапунов бб 1000 Скопје Р. Македонија

**9. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

**10. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ  
ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО  
ОДОБРЕНИЕ**

**10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Декември 2013

