

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

GEDENA, 25 mg таблети за цвакање

GEDENA, 50 mg таблети за цвакање

GEDENA, 100 mg таблети за цвакање

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета за цвакање содржи 25 mg силденафил (во форма на силденафил цитрат)

Ексципиенси со познат ефект: 2.15 mg аспартам  
70.4575 mg лактоза монохидрат

Една таблета за цвакање содржи 50 mg силденафил (во форма на силденафил цитрат)

Ексципиенси со познат ефект: 4.30 mg аспартам  
140.915 mg лактоза монохидрат

Една таблета за цвакање содржи 100 mg силденафил (во форма на силденафил цитрат)

Ексципиенси со познат ефект: 8.60 mg аспартам  
281.83 mg лактоза монохидрат

*За целата листа на помошни супстанции погледнете во дел 6.1.*

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблети за цвакање.

GEDENA 25 mg: Бели, биконвексни, триаглести таблети означени со "25" на едната страна.

GEDENA 50 mg: Бели, биконвексни, триаглести таблети означени со "50" на едната страна.

GEDENA 100 mg: Бели, биконвексни, триаглести таблети означени со "100" на едната страна.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Гедена е индицирана кај возрасни мажи со еректилна дисфункција, односно неспособност да се одржи или постигне ерекција на penisот која ќе биде доволна за задоволителен сексуален чин.

За ефикасност на лекот GEDENA се препорачува сексуална стимулација.



*Handwritten signature or initials in blue ink.*

## 4.2 Дозирање и начин на употреба

### Дозирање

#### *Употреба кај возрасни*

Препорачаната доза е 50 mg. Лекот се аплицира по потреба, околу еден час пред сексуалната активност. Таблетите треба да се соцвакаат пред да се проголтаат. Во зависност од ефикасноста и подносливоста на лекот, дозата може да се зголеми до 100 mg или да се намали на 25 mg. Максимална препорачана доза е 100 mg. Максимална препорачана фреквенција на дозирање е еднаш на ден. Ако GEDENA се зема во присуство на храна, почетокот на дејството може да биде одложен споредено со апликација на лекот на празен желудник (види дел 5.2).

### Специјални популации

#### *Постари лица*

Нема потреба од прилагодување на дозата кај постари лица.

#### *Пациенти со ренално оштетување*

Опишаните препораки за дозирање кај постари лица се однесуваат и за пациенти со средно до тешко ренално оштетување (клиренс на креатинин = 30-80 ml/мин)

Бидејќи клиренсот на креатинин е намален кај пациентите со тешко ренално оштетување (клиренс на креатинин < 30 ml/мин) треба да се земе во предвид примена на доза од 25 mg. Во зависност од ефикасноста и подносливоста на лекот дозата може да се зголеми постепено до 50 mg до најмногу 100 mg доколку е потребно.

#### *Пациенти со хепатално оштетување*

Кај пациентите со хепатално нарушување (на пр. цироза) клиренсот на силденафил е намален; кај овие пациенти треба да се земе во предвид примена на доза од 25 mg. Во зависност од ефикасноста и подносливоста на лекот дозата може да се зголеми постепено до 50 mg до најмногу 100 mg доколку е потребно.

#### *Педијатриска популација*

GEDENA не е индицирана кај деца под 18 години.

#### *Употреба кај пациенти кои земаат и други лекови*

Кај пациентите кои истовремено се на терапија со CYP3A4 инхибитори треба да се земе во предвид примена на почетна доза од 25 mg, со исклучок на ритонавир кој не се препорачува да се коадминистрира со силденафил (види дел 4.5)

Со цел да се минимизира ризикот од развој на постурална хипотензија кај пациенти кои примаат третман од алфа-блокатори, пред почеток на третманот со силденафил пациентите треба да ја стабилизираат терапијата со алфа блокаторите. Според тоа, треба да се земе во предвид примена на почетна доза од 25 mg силденафил (видете дел 4.4 и 4.5).

### Начин на администрација

За перорална употреба.



### 4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанца или на некоја од ексципиентите

Со оглед на познатите ефекти на силденафил врз циклусот на азот оксид/цикличен гванозин монофосфат (cGMP) (види дел 5.1), докажано е дека силденафил го потенцира хипотензивниот ефект на нитратите и е контраиндициран за употреба во комбинација со донори на азот оксид (како што се амил нитрат и нитрати во било која форма).

Препаратите за третман на еректилна дисфункција, вклучително и силденафил не се препорачуваат за употреба 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).

GEDENA е контраиндициран за употреба кај пациенти со изгубен вид на едното око како последица на не-артериска anteriorna исхемична оптичка невропатија (NAION), без разлика дали оваа појава била поврзана со претходно изложување на PDE5 инхибитор (види дел 4.4).

Во одсуство на податоци за безбедност силденафил е контраиндициран за употреба кај следните подгрупи на пациенти: пациенти со тешко хепатално нарушување, со хипотензија (крвен притисок < 90/50 mmHg), со историја на неодамнешен инсулт или инфаркт на миокардот и познати наследни нарушувања на ретината (како ретинитис пигментоза); мал број од овие пациенти имаат генетски нарушувања на ретиналните фосфодиестерази.

### 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Пред почеток на третманот треба да се земат анамнестички податоци и да се направи физикален преглед со цел да се постави дијагноза на еректилна дисфункција и да се определат можните етиолошки причини за болеста.

#### Кардиоваскуларни ризик-фактори

Пред почеток на било каков третман на еректилна дисфункција докторот треба да го има предвид кардиоваскуларниот статус на пациентот, бидејќи постои извесен степен на ризик асоциран со сексуалната активност. Силденафил има вазодилататорни својства кои резултираат со умерено и транзиторно намалување на крвниот притисок (види дел 5.1). Пред препишување на силденафил, докторот треба внимателно да ја разгледа можноста пациентите со одредени постоечки болести несакано да реагираат на вазодилататорните својства на лекот, особено во комбинација со сексуална активност. Во пациенти со зголемена осетливост на вазодилататори се вбројуваат и пациентите со опструкција на левовентрикуларниот "outflow" (на пр. стеноза на аорта, хипертрофична опструктивна кардиомиопатија) или пациенти со редок синдром на мултипла системска атрофија која се карактеризира со тешко нарушена автономна контрола на крвниот притисок.

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

По пуштање на лекот во промет биле забележани сериозни кардиоваскуларни несакани дејства, вклучително инфаркт на миокардот, нестабилна ангина пекторис, ненадејна срцева смрт, вентрикуларна аритмија, цереброваскуларна хеморагија, транзиторен исхемичен напад, хипертензија и хипотензија за кои е утврдена асоцираност со употребата на силденафил.



Повеќето од пациентите (но не сите пациенти) имале веќе присутни кардиоваскуларни фактори на ризик. Многу од забележаните појави се јавиле во тек или непосредно по сексуалниот однос, а некои се јавиле непосредно по употребата на силденафил без претходна сексуална активност. Не е можно да се утврди дали овие појави биле директно поврзани со факторите на ризик или со други фактори.

#### Пријапизам

Препаратите за третман на еректилна дисфункција, вклучително и силденафил треба внимателно да се употребуваат кај пациенти со анатомски деформации на пенисот (како на пр.ангулација, фиброза на кавернозното тело или Peyroni-ева болест) или кај пациенти со предиспозиција за пријапизам (како на пр.српеста анемија, мултипен миелом или леукемија)

#### Истовремена употреба со други лекови кои се користат во третман на еректилна дисфункција

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на комбинираната терапија која вклучува силденафил и други лекови за еректилна дисфункција. Затоа употребата на овие комбинации не се препорачува.

#### Ефекти на видот

Забележани се дефекти во видот и не-артериска антериорна исхемична оптичка невропатија при употреба на силденафил во комбинација со други PDE5 инхибитори. Пациентите треба да се советуваат во случај на појава на било какви ненадејни дефекти на видот да престанат да го земаат лекот GEDENA и веднаш да се консултираат со доктор (види дел 4.3).

#### Истовремена употреба со ритонавир

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

#### Истовремена употреба со алфа-блокатори

При администрација на силденафил кај пациенти кои се на терапија со алфа блокатори треба да се превземат мерки на претпазливост бидејќи кај мал број на осетливи лица истовремената администрација може да доведе до симптоматска хипотензија (види дел 4.5). Ризикот од оваа појава е највисок во текот на првите 4 часа по апликацијата на силденафил. Со цел да се минимизира можноста за развој на постурална хипотензија, пред да почеток на третманот со силденафил пациентите треба хемодинамски да се стабилизирани со употреба на алфа блокатор. Треба да се земе во предвид примена на почетна доза од 25 mg (види дел 4.2). Докторот треба да го советува пациентот како да постапи во случај на појава на симптоми на постурална хипотензија.

Ефекти врз крварењетоПодатоци од *in vitro* испитувањата со употреба на човечки тромбоцити укажуваат дека силденафил го потенцира антиагрегациониот ефект на натриум нитропрусид. Нема сигурни податоци за примената силденафил



кај пациенти со нарушување на коагулацијата или со активен пептичен улкус. Поради тоа кај овие пациенти силденафил треба да се употребува само после внимателната проценка на ризикот во однос на користа од третманот.

#### Жени

GEDENA не е индициран за употреба кај жени

Лекот GEDENA содржи аспартам, кој што е извор на фенилалин. Може да е штетен кај луѓе со фенилкетонурија.

Овој прозвод содржи лактоза. GEDENA не треба да биде администриран на мажи со ретко наследно нарушување асоцирано со итолеријација на галактоза, дефицит на Lарр лактаза или глукоза-галактоза малапсорпција.

### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција**

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

##### Ин витро испитувања

Метаболизмот на силденафил воглавно е посредуван од изоформните ензими на (CYP)P450 и тоа 3A4 (главен пат на метаболизам) и 2C9 (спореден). Инхибиторите на овие изоензими може да го намалат клиренсот на силденафил.

##### Ин виво испитувања

Фармакокинетските анализи на податоците од клиничките испитувања укажуваат на намален клиренс на силденафил при негова истовремена апликација со инхибитори на CYP3A4 (како кетоназол, еритромицин, циметидин). Иако кај овие пациенти не беше регистрирана зголемена инциденца на несакани дејства, при ко-администрација на силденафил и инхибитори на CYP3A4, треба да се размисли за примена на почетна доза од 25 mg.

Истовремената администрација на HIV протеаза инхибиторот-ритонавир (кој е високопотентен инхибитор на P450), при "steady state" (500 mg 2 пати на ден) со силденафил (100 mg како единечна доза) резултираше со зголемување на максималната концентрација на силденафил за 300% (4 пати) и зголемување на AUC на силденафил за 1000% (11пати). По 24 часа од коадминистрацијата плазматското ниво на силденафил се уште било околу 200 ng/ml, споредено со концентрацијата од 5 ng/ml при примена само на силденафил. Ова соодветствува со изразениот ефект на ритонавир врз низа на супстрати на P450. Силденафил немаше ефект врз фармакинетиката на ритонавир. Врз основа на овие фармакокинетски резултати не се препорачува истовремена администрација на силденафил и ритонавир (види дел 4.4). во случај на истовремена употреба максималната доза на силденафил не смее да е повисока од 25 mg за време од 24 часа.

Истовремената администрација со HIV протеаза инхибиторот-сангвинавир (инхибитор на CYP3A4), при "steady state" (1200 mg, 3 пати на ден) со силденафил (100 mg како единечна доза) резултираше со зголемување на максималната концентрација на силденафил за 140% и зголемување на AUC на силденафил за 210%. Силденафил немаше ефект врз фармакинетиката на сангвинавир (види дел



4.2). Посилните инхибитори на CYP3A4 како што се кетоконазол и интраконазол, се очекува да манифестираат поголем ефект.

При апликација на единечна доза од 100 mg силденафил со еритромицин, (специфичен инхибитор на CYP3A4), при "steady state" (500 mg, 2 пати на ден во текот на 5 дена) беше регистрирано зголемување на системската изложеност на силденафил (AUC) за 182%. Не беше регистрирано влијание на азитромицин (500 mg на ден, во текот на 3 дена) врз AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, стапката на елиминација или полуживотот на силденафил или неговите основни циркулирачки метаболити при коадминистрација на двата лека кај нормални здрави машки доброволци.

При коадминистрација на циметидин (800 mg), инхибитор на цитохром P450 и неспецифичен инхибитор на CYP3A4, со силденафил (50 mg), кај здрави доброволци беше регистрирано зголемување на плазматската концентрацијата на силденафил за 56%.

Сокот од грејпфрут е слаб инхибитор на CYP3A4 во метаболизмот во сидот на цревата и може да доведе до умерено зголемување на плазматското нивоата на силденафил.

Еднократната употреба на антациди (магнезиум хидроксид/алуминиум хидроксид) не влијаеше врз биорасположивоста на силденафил.

Не се изведени специфични испитувања за интеракции со сите медицински производи. Податоците од популационите фармакокинетски анализи не укажуваат на ефекти врз фармакокинетиката на силденафил при истовремен третман со инхибитори на CYP2C9 (како толбутамид, варфарин), инхибитори на CYP2D6 (како селективните инхибитори на повторното превземање на серотонин, трициклични антидепресиви), групата на тијазидни и сродни диуретици, диуретици кои штедат калиум, АКЕ инхибитори, блокатори на калциумови канали, бета блокери или индуктори на CYP450 метаболизмот (како на пр. римфапидин, барбитурати).

Никорандил е хибрид од активатор на калиумски канали и нитрат. Поради нитратната компонента тој има потенцијал да резултира во сериозни интеракции со силденафил.

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

##### **Ин Витро испитувања:**

Силденафил е слаб инхибитор на изоформните ензими на цитохром P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4) (IC<sub>50</sub> > 150 µM). По апликација на препорачаните дози се достигнува максимална плазматска концентрација на силденафил од околу 1 µM и не е веројатно дека GEDENA ќе влијае врз клиренсот на супстратите на овие изоензими.

Нема податоци за интеракции помеѓу силденафил и неспецифичните инхибитори на фосфодиестеразата како што се теофилин или дипиридабол.

##### **Ин Виво испитувања:**



Со оглед на познатите ефекти на силденафил врз циклусот на азот оксид/цикличен гванозин монофосфат (cGMP) (види дел 5.1), докажано е дека силденафил го потенцира хипотензивниот ефект на нитратите и е контраиндициран за употреба во комбинација со донори на азот оксид (како што се амил нитрат и нитрати во било која форма (види дел 4.3).

Кај мал број на осетливи лица истовремената администрација на силденафил и алфа блокатори може да доведе до симптоматска хипотензија. Ова несакано дејство најверојатно се јавува во првите 4 часа по апликацијата на силденафил (види дел 4.2 и 4.4). за време на три испитувања за специфични интеракции помеѓу лекови, кај пациенти со бенигна хиперплазија на простата (ВРН) стабилизирани со терапија со доксazosин истовремено беа администрирани алфа блокатор доксazosин (4 mg и 8 mg) и силденафил (25 mg, 50 mg или 100 mg). Кај испитаниците вклучени во трите студии беше регистрирана средна дополнителна редукција на крвниот притисок во легната положба од 7/7 mmHg, 9/5 mmHg и 8/4 mmHg и средна дополнителна редукција на крвниот притисок во стоечка положба од 6/6 mmHg, 11/4 mmHg и 4/5 mmHg, соодветно. При ко-администрација на силденафил и доксazosин кај пациенти стабилизирани со доксazosин терапија, ретко е регистрирана појава на постурална симптоматска хипотензија. Беа пријавени вртоглавица и зашеметеност, но не и синкопа.

Не се докажани значајни интеракции при истовремена администрација на силденафил (50 mg) и толбутамид (250 mg) или варфарин (40 mmHg), иако овие лекови се метаболизираат со помош на CYP2C9. Силденафил (50 mg) не го зголемува продолженото време на крварење предизвикано од ацетилсалицилната киселина (150 mg).

Кај здрави доброволци со средно максимално ниво на алкохол во крвта од 80 mg/dl, силденафил не го потенцира хипотензивниот ефект на алкохолот.

Екстраполираните податоци за следните класи на антихипертензивни лекови: диуретици, бета-блокатори, АКЕ инхибитори, ангиотензин II антагонисти, вазодилататори и антихипертензивни со централно дејство, блокатори на андренергични рецептори, блокатори на калциумови канали и алфа блокатори не покажаа разлика во профилот на несакани дејства кај пациентите кои употребувале силденафил споредбено со плацебо.

Во посебна студија за интеракција при истовремена апликација на силденафил (100 mg) со амлодипин кај пациенти со хипертензија, беше регистрирана дополнителна редукција на систолниот и дијастолниот крвен притисок (при легната положба) за 8 mmHg и 7 mmHg, соодветно.

Овие дополнителни намалувања на крвниот притисок биле скоро исти со забележаните при апликација на силденафил како монотерапија кај здрави доброволци.

Силденафил (100 mg) не влијае врз фармакокинетиката на инхибиторите на HIV протеазата (сангвинавир и ритонавир; двата се сусптрати на CYP3A4), при состојба на "steady state".



#### 4.6 Употреба за време на бременост и доење

ГЕДЕНА не е наменета за употреба кај жени

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

По перорална употреба на силденафил кај стаорци и зајаци за време на студиите за репродукција не се регистрирани значајни несакани дејства.

Нема ефект врз подвижноста или морфологијата на спермата по поединечна перорална доза од 100 mg на силденафил кај здрави доброволци (видете дел 5.1).

#### 4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракуцање со машини

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

За време на клиничките испитувања со силденафил пријавена е појава на вртоглавица и заматен вид. Пациентите треба да знаат каква е нивната реакција на GEDENA пред да возат автомобил или да управуваат со машини.

#### 4.8 Несакани дејства

##### Резиме на безбедносниот профил

Безбедносниот профил на силденафил беше проценет во 67-плацебо контролирани клинички испитувања, спроведени кај 8691 пациенти, кои го примиле лекот според препорачан режим на дозирање.

Најчесто пријавени несакани реакции кај пациентите третирани со силденафил за време на клиничките испитувања беа:

главоболка, топлотни бранови, диспепсија, нарушување на видот, назална конгестија, вртоглавица и промени во перцепцијата на бои.

Прикажани се несакани реакции на лекот, во период од 9 години по пуштање на лекот во промет. Нема точни податоци за фреквенцијата на јавување на овие реакции бидејќи сите несакани дејства не биле пријавени кај носителот на одобрението за пуштање на лекот во промет и не се вклучени во базата за податоци за безбедност на лекот.

##### Табеларен преглед на несакани дејства

Во табелата подолу се наведени сите медицински релевантни несакани дејства регистрирани за време на клиничките испитувања, со инциденца на јавување повисока во однос на плацебо групата. Несаканите дејства се представени според фреквенцијата на јавување као: многу чести ( $>10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $<1/100$ ), повремени ( $\geq 1/1.000$  до  $<1/1000$ ), ретки ( $\geq 1/10000$  до  $<1/10000$ ). Фреквенцијата на јавување на медицински релевантните несакани реакции пријавени по пуштање на лекот во промет е наведена како непозната. Несаканите дејства се претставени според намалување на нивниот интензитет.

**Табела 1:** Медицински релевантни несакани дејства регистрирани за време на клиничките испитувања, со инциденца на јавување повисока во однос на плацебо



групата и медицински релевантни несакани дејства регистрирани при постмаркетиншкото следење.

| Класа на органи и системи                                                                                   | Несакани дејства                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Нарушувања на имунот систем</b><br>Ретко                                                                 | Реакции на преосетливост                                                                                                                                                                                  |
| <b>Нарушувања на нервниот систем</b><br>Многу често<br>Често<br>Повремено<br>Ретко<br>Непозната фреквенција | Главоболка<br>Вртоглавица<br>Сомнолемтност, хипоестезија<br>Цереброваскуларен инсулт, синкопа<br>Транзиторен исхемичен атак, напади, релапс на напади                                                     |
| <b>Нарушувања на окото</b><br>Често<br><br>Повремено<br><br>Непозната фреквенција                           | Нарушен вид, нарушена перцепција на бои<br>Нарушувања на коњуктивата, нарушено солзење, др.<br>Не-артериска anteriorna исхемична оптичка невропатија, ретинална васкуларна оклузија, нарушено видно поле. |
| <b>Нарушувања на увото и лавиринтот</b><br>Повремено<br>Ретко                                               | Вертиго, тинитус<br>Глувост*                                                                                                                                                                              |
| <b>Нарушувања на срцето</b><br>Повремено<br>Ретко<br><br>Непозната фреквенција                              | Палпитации, тахикардија<br>Миокардијален инфаркт, атријална фибрилација<br>Вентрикуларна аритмија, нестабилна ангина, изненадна срцева смрт                                                               |
| <b>Васкуларни нарушувања</b><br>Често<br>Ретко                                                              | Топлотни бранови<br>Хипертензија, хипотензија                                                                                                                                                             |
| <b>Респираторни, торакални имедијастинални нарушувања</b><br>Често<br>Ретко                                 | Назална конгестија<br>Епситакса                                                                                                                                                                           |
| <b>Гастроинтестинални нарушувања</b><br>Често<br>повремено                                                  | Диспепсија<br>Повраќање, наузеа, сува уста                                                                                                                                                                |
| <b>Нарушувања на кожата, поткожното ткиво и меките ткива</b><br>Повремено<br>Непозната фреквенција          | Исип по кожата<br>Steven-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза                                                                                                                               |
| <b>Нарушувања на мускулите и сврзното</b>                                                                   |                                                                                                                                                                                                           |



|                                                        |                                     |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Ткиво                                                  |                                     |
| Повремено                                              | Мијалгија                           |
| Ренални и уринарни нарушувања                          |                                     |
| Повремено                                              | Хематурија                          |
| Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката         |                                     |
| Повремено                                              | Хематоспермија, крварење од пенисот |
| Непозната фреквенција                                  | Пријапизам, пролонгирана ерекција   |
| Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација |                                     |
| Повремено                                              | Градна болка, слабост.              |
| Лабораториски анализи                                  |                                     |
| Повремено                                              | Забрзана срцева работа.             |

#### Пријавување на сомневање во несакани дејства

Важно е пријавувањето на сомневање од несакани дејства на лекот по добивањето на одобрение за ставање на лек во промет. Тоа овозможува континуиран мониторинг на балансот корист/ризик на медицинскиот производ. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање во несакан ефект преку Националниот центар за пријавување на несакани ефекти.

#### **4.9 Предозирање**

При еднакратна апликација силденафил во дози до 800 mg кај доброволци регистрираните несакани дејства биле слични со несаканите дејства при апликација на пониски дози од лекот, но со поголем интензитет и инциденца на јавување. Апликацијата на дози од 200 mg не резултираше со зголемена ефикасност на лекот но ја зголеми инциденцата на појава на несакани реакции (главоболка, топлотни бранови, вртоглавица, диспепсија, назална конгестија, заматен вид). Во случај на предозирање треба да се применат супортивни мерки. Реналната дијализа не го зголемува клиренсот на силденафил бидејќи лекот во голем дел се врзува за протеините од плазмата и не се елиминира преку урината.

### **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

#### **5.1 Фармакодинамски својства**

Фармакотерапевтска група: Уролошки, Лекови кои се користат за третман на еректилна дисфункција, АТС код: G04B E03

#### Механизам на дејство

Силденафил е орален лек за еректилна дисфункција. Во природни услови т.е. при сексуална стимулација ја возобновува нарушената еректилна функција преку зголемување на приливот на крв во пенисот.

Физиолошкиот механизам кој е одговорен за ерекцијата на пенисот вклучува ослободување на азотен оксид (NO) во кавернозното тело на пенисот за време на



сексуалната стимулација. Азотниот оксид го активира ензимот гванилат циклаза што резултира со зголемено ниво на цикличен гванозин монофосфат (сGMP) и последователна релаксација на мазните мускули во корпус кавернозум со зголемен прилив на крв во пенисот.

Силденафил е потентен селективен инхибитор на специфичната фосфодиестераза тип 5 (PDE5) во корпус кавернозум а PDE5 е ензим одговорен за разградба на сGMP. Силденафил има периферна улога врз ерекцијата. Силденафил нема директно релаксаторен ефект врз изолиран хуман корпус кавернозум но силно го зголемува релаксаторниот ефект на азотниот оксид (NO) во ова ткиво. При активирање на циклусот NO/сGMP кое се јавува за време на сексуална стимулација, инхибиторниот ефект на силденафил врз PDE5 резултира со зголемување на нивото на сGMP во кавернозното тело на пенисот. За да може да се манифестира корисниот фармаколошки ефект на силденафил неопходна е сексуална стимулација.

#### Фармакодинамски ефекти

Испитувањата *ин витро* покажуваат дека силденафил е селективен за ензимот PDE5, вклучен во процесот на ерекција. Неговото дејство врз PDE5 е многу посилено отколку врз дејството на останатите фосфодиестерази. Силденафил има 10 пати поголема селективност за PDE5 во однос на PDE6, ензим вклучен во фототрансдукцијата во ретината. При употреба на максималните препорачани дози силденафил има преку 80 пати поголема селективност споредено со селективноста за PDE 1 и над 700 пати отколку за PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. Особено, силденафил има 4000 пати поголема селективност за PDE5 отколку за PDE3 кој што е сAMP-фосфодиестеразна форма вклучена во контролата на срцевата контрактилност.

#### Клиничка ефикасност и безбедност

Беа изведени две специфично дизајнирани клинички студии со апликација на силденафил таблети за да се утврди времето кое е потребно лекот да предизвика ерекција по сексуална стимулација. Во плетизмографско испитување на пенисот (Rigiskán) со апликација на лекот кај гладни пациенти просечното потребно време да се постигне 60% ригидност (доволна за сексуален однос) било 25 минути (опсег од 12-37 минути). Во друга ваква студија, силденафил се уште беше способен да овозможи ерекција како резултат на сексуална стимулација во периодот од 4-5 часа после дозата.

Силденафил предизвикува умерено и транзитивно намалување на крвниот притисок кое во повеќето од случаите не дало клинички ефект.

По перорална апликација на 100 mg силденафил во лежачка положба беше регистрирано средно максимално намалување на систолниот и на дијастолниот крвен притисок за 8.4 mmHg и 5.5 mmHg, соодветно. Овие намалувања на крвниот притисок се конзистентни со вазодилаторните ефекти на силденафил, и најверојатно се последица на порастот на нивото на сGMP во мазната мускулатура на крвните садови. Пероралната еднократна апликација на силденафил до 100 mg кај здрави доброволци не резултираше со клинички релевантни ефекти врз ЕКГ.



Во студија за хемодинамските ефекти, со употреба на еднократна перорална доза од 100 mg силденафил кај пациенти со тешка коронарна болест (CAD) (>70% стеноза на најмалку една каротидна артерија) беше регистрирано намалување на средниот систолен односно дијастолен притисок за 7% односно 6%, споредено со почетната вредност. Средниот пулмонален крвен притисок се намали за 9%. Силденафил немаше влијание врз срцевиот “output” и не го наруши протокот на крв низ стенозираните крвни артерии.

Спроведена е двојно слепа, плацебо контролирана клиничка студија со вклучени вежби со напор, во која биле евалуирани 144 пациенти со еректилна дисфункција и хронична стабилна ангина кои редовно земале антиангинални препарати (со исклучок на нитрати). Резултатите не покажале релевантни клинички разлики помеѓу силденафил и плацебо, кои би ја ограничиле употребата на силденафил.

Кај некои од испитаниците, еден час по апликација на силденафил во доза од 100 mg беа регистрирани лесни и транзиторни промени во способноста за разликување на бои (сина и зелена) со употреба на Farnsworth Munsell 100 hue тестот; овие ефекти не беа регистрирани 2 часа по апликацијата.

Механизмот асоциран со промените во способноста за разликување на бои е инхибиција на PDE6, ензим кој што игра улога во фототрандукциската каскада на ретината. Силденафил не влијае врз острината на видот или врз осетливоста за контрасти. Во мала плацебо контролирана студија со вклучени пациенти со потврдена рана макуларна дегенерација асоцирана со возраста на пациентот (n=9) апликацијата на еднократна доза силденафил од 100 mg не резултираше со значајни клинички промени во спроведените тестови за анализа на видот (острина на вид, Amsler grid, разликување на бои со симулирани светлосни сообраќајни знаци, Humphrey-ов периметар и фотострес).

По перорална апликација на силденафил во доза од 100 mg кај здрави доброволци, не беа забележани промени во мотилитетот и во морфологијата на сперматозоиди. (видете дел 4.6).

#### *Други податоци од клиничките испитувања*

За време на клиничките испитувања силденафил таблетите беа администрирани кај повеќе од 8000 пациенти на возраст од 19-87 години. Биле вклучени следните групи на пациенти: постари (19,9%), пациенти со хипертензија (30,9%), пациенти со дијабетес мелитус (20,3%), пациенти со исхемична срцева болест (5,8%), пациенти со хиперлипидемија (19,8%), пациенти со повреда на рбетниот мозок (0,6%), пациенти кои страдаат од депресија (5,2%), пациенти со трансуретрална ресекција на простата (3,7%), и пациенти со радикална простатектомија (3,3%). Слдените групи на пациенти и не беа застапени или беа исклучени од клиничките испитувања: пациенти со пелвична хируршка интервенција, пациенти по радиотерапија, пациенти со тешко ренално или хепатално нарушување и пациенти со одредени кардиоваскуларни болести (види дел 4.3).

Соодносот на пациенти кои биле вклучени во испитувања со фиксна доза и кај кои по третманот со силденафил е регистрирано подобрување во ерекцијата бил следниот: 62%(25mg), 74%(50 mg) и 82%(100 mg) споредено со 25% во плацебо групата.



Во сите студии, соодносот на пациенти кај што било забележано подобрување на ерекцијата под дејство на третманот е следниот: психогена еректилна дисфункција (84%), мешана еректилна дисфункција (77%), органска еректилна дисфункција (68%), постари лица (67%), дијабетес мелитус (59%), исхемична срцева болест (69%), хипертензија (68%), TURP (61%), радикална простатектомија (43%), повреда на рбетен мозок (83%), депресија (75%). Безбедноста и ефикасноста на силденафилот беше потврдена и за време на долготрајни клинички студии.

#### Педијатриска популација

Европската агенција за лекови се откажа од обврската да поднесува резултати од испитувања со референтни лекови кои содржат силденафил кај сите подгрупи на педијатриски популации за третман на еректилна дисфункција. За информации во педијатриска употреба, видете дел 4.2.

### **5.2 Фармакокинетски својства**

#### ***Апсорпција***

Силденафил брзо се ресорбира. По перорална апликација на празен желудник, максимална концентрација во плазмата се постигнува по 30-120 минути (во просек 60 минути). По перорална апликација средната апсолутна биорасположивост е 41% (од 25 до 63%). По перорално дозирање на силденафил, AUC и  $C_{max}$  растат пропорционално со зголемување на дозата над препорачаниот опсег (25-100 mg). При апликација на силденафил со храна, се намалува степенот на ресорпција со просечно одложување на  $T_{max}$  за 60 минути и просечно намалување на  $C_{max}$  за 29%.

#### ***Дистрибуција***

При стабилна концентрација на силденафил во плазмата средниот волумен на дистрибуција ( $V_d$ ) изнесува 105 L, што укажува на ткивна дистрибуција на лекот. По перорална апликација на единечна доза од 100 mg, средната максимална тотална плазматска концентрација на силденафил е околу 440 ng/ml (CV 40%). Силденафил (и неговиот главен циркулирачки N-десметхил метаболит) е 96% врзан за протеините од плазмата што резултира со средна максимална слободна плазматска концентрација на силденафил од 18 ng/ml (38nM). Врзувањето со плазматските протеини не зависи од вкупните концентрации на лекот. 90 минути по апликација на силденафил таблети (100 mg единечна доза) кај здрави доброволци, во ејакулатот биле помалку од 0.0002% (просечно 188 ng) од внесената доза.

#### ***Биотрансформација***

Силденафил доминантно се метаболизира со помош на хепаталните микрозомални изоензими: CYP3A4 (главен метаболит пат) и CYP2C9 (спореден). Главниот метаболит во циркулацијата настанува со N-демителиацијата на силденафил. Овој метаболит има селективно дејство кон фосфодиестеразата слично на силденафил, а во *ин витро* услови ефектот врз PDE5 изнесува околу 50% од ефектот на основниот лек.



Плазматската концентрација на метаболитот е околу 40% од концентрацијата на силденафил. N-дезметил метаболитот подлежи на понатамошен метаболизам а крајниот полуживот му е околу 4 часа.

### **Елиминација**

Тоталниот клиренс на силденафил е 41 L/h со терминална фаза на полуживот на елиминација од 3-5 часа. По перорална или интравенска администрација, силденафил се елиминира во форма на метаболити претежно преку фецесот (околу 80% од аплицираната доза) а помалку преку урината (околу 13% од аплицираната доза).

### **Фармакокинетика кај посебни групи на пациенти**

#### **Постари пациенти:**

Постарите здрави доброволци ( $\geq 65$  години) имаат намален клиренс на силденафил, што резултира со околу 90% повисока плазматска концентрација на силденафил и неговиот активен N-десметил метаболит споредено со концентрациите регистрирани кај здрави помлади доброволци (18-45 години). Заради разликите кои што постојат во врзувањето за плазматските протеини во зависност од возраста, зголемување на плазматската концентрација на слободен силденафил изнесуваше околу 40%.

#### **Пациенти со ренална инсуфициенција**

Не беше регистрирана промена во фармакокинетиката на силденафил по перорална апликација на единечна доза од 50 mg кај доброволци со благо до умерено ренално оштетување (креатинин ски клиренс=30-80 ml/мин). Беше регистрирано зголемување на средните вредности за AUC и C<sub>max</sub> на N-десметил метаболитот за 126% и 73%, соодветно, споредено со вредностите регистрирани кај доброволци на иста возраст без ренални оштетувања. Овие разлики немаат статистичка релевантност ако се има во предвид големата варијабилност кај испитаниците. Кај доброволците со тешко ренално оштетување (клиренс на креатинин <30 ml/мин) клиренсот на силденафил беше намален што резултираше со просечно зголемување на AUC и C<sub>max</sub> за 100% и 88%, соодветно, споредено со вредностите регистрирани кај доброволци на иста возраст без ренални оштетувања. Беше регистрирано сигнификантно зголемување на вредностите за AUC и C<sub>max</sub> на N-десметил метаболитот од 79% и 200%, соодветно.

#### **Пациенти со хепатална инсуфициенција**

Кај доброволците со блага до умерена хепатална цироза (Child-Pugh A и B) клиренсот на силденафил беше намален што резултираше со зголемување на AUC (85%) и C<sub>max</sub> (47%) споредено со вредностите регистрирани кај доброволци на иста возраст без хепатално оштетување. Не е испитана фармакокинетиката на силденафил кај пациенти со тешко оштетување на хепаталната функција.

### **5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот**

Податоците од конвенционалните испитувања за фармаколошка безбедност, токсичност по апликација на повторени дози, генотоксичност, канцероген



потенцијал и репродуктивна токсичност и токсичност во развојот, не укажуваат на посебен ризик од примена на лекот кај луѓе.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1 Листа на ексципиенси**

- Полакрилин калиум
- Колоидна безводна силика
- Лактоза монохидрат
- Повидон К-30
- Аспартам (Е951)
- Кроскармелоза натриум
- Вкус на пеперминт (малтодекстрин, модифициран скроб Е1450 и пеперминтово масло)
- Магнезиум стеарат
- Калиум хидроксид или хлороводородна киселина (за прилагодување на рН).

### **6.2 Инкомпатибилност**

Не е применливо

### **6.3 Рок на траење**

36 месеци.

### **6.4 Начин на чување**

Не се потребни посебни услови за чување на лекот. Чувајте го во оригиналното пакување за да го заштитите од светлина.

### **6.5 Природа и содржина на пакувањето**

Транспарентен PVC/PCFE-Алуминиумски блистер

Пакување со: 2 таблети

### **6.6 Отстранување на неупотребениот производ, односно отпадниот материјал**

Неупотребената количина од лекот треба да с еодстрани во согласност со важечките прописи.

## **7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

Алвоген доо Барице-Претставништво Скопје

Ул.Козара 13А, 1000 Скопје

Р.Македонија

## **8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

Гедена 25 mg, таблета за цваќање, 2 таблети, (блистер 1x2)/кутија, 15-3707/13

Гедена 50 mg, таблета за цваќање, 2 таблети, (блистер 1x2)/кутија, 15-3708/13

Гедена 100 mg, таблета за цваќање, 2 таблети, (блистер 1x2)/кутија, 15-3709/13



**9. ДАТУМ НА ПРВО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

31.10.2013

**10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Март, 2016

