

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

DEGRA, 50 mg филм-обложени таблети

DEGRA, 100 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 50 mg силденафил (во форма на силденафил цитрат)

Една филм-обложена таблета содржи 100 mg силденафил (во форма на силденафил цитрат)

За целата листа на помошни супстанции погледнете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

DEGRA 50 mg филм-обложени таблети: сина, хексагонална филм-обложена таблета, означена со “DGR” од едната страна и “50” од другата страна.

DEGRA 100 mg филм-обложени таблети: сина, хексагонална филм-обложена таблета, означена со “DGR” од едната страна и “100” од другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

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

За да биде ефикасен лекот DEGRA, 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 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 DEGRA 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 (≥ 65 години).

Пациенти со ренално оштетување

Опишаните препораки за дозирање опишани во делот “Употреба кај возрасни” се однесуваат и за пациенти со лесно до умерено 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 на 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; поради тоа 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 на 50 mg до најмногу 100 mg доколку е потребно.

Педијатриска популација

DEGRA не е индицирана кај индивидуи под 18 години возраст.



Употреба кај пациенти кои земаат и други лекови

Кај пациентите кои истовремено се на терапија со СYP3A4 инхибитори (види дел 4.5) 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 4.4)

Со цел да се минимизира ризикот од развој на постурална хипотензија кај пациенти кои примаат третман од алфа-блокатори, пред отпочнување на третманот со силденафил, пациентите треба да се стабилизираат на 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 кон активната супстанца или кон било кој од ексципиентите наведени во дел 6.1.

Во согласност со неговите познати ефекти врз патеката на азотен оксид/цикличен гванозин монофосфат (cGMP) (види дел 5.1), докажано е дека силденафил ги потенцира хипотензивните ефекти на нитратите и неговата истовремена примена со донори на азот оксид (како што се амил нитрит) или нитрати во било која форма поради тоа е контраиндицирана.

Истовремена администрација на PDE5 инхибитори, вклучувајќи го и силденафил, со стимулатори на гванилат циклзата, како што е риоцигват, е контраиндицирана затоа што потенцијално може да доведе до симптоматска хипотензија (види дел 4.5).

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

DEGRA е контраиндицирана за употреба кај пациенти кои го изгубиле видот на едното око поради не-артериска антериорна исхемична оптичка невропатија (NAION), без разлика дали оваа појава била поврзана или не со претходна експозиција на PDE5 инхибитор (види дел 4.4).

Безбедноста на силденафил не била испитувана кај следните подгрупи на пациенти и поради тоа неговата употреба е контраиндицирана: тешко хепатално нарушување, хипотензија (крвен притисок <90/50 mmHg), историја на неодамнешен инсулт или инфаркт на миокардот и познати наследни дегенеративни нарушувања на ретината како што е *ретинитис пигментоза* (мал број од овие пациенти имаат генетски нарушувања на ретиналните фосфодиестерази).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Пред отпочнување на третманот со лекот, 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 постоечки причини за болеста.

Кардиоваскуларни ризик-фактори

Пред отпочнувањето на било каков третман за еректилна дисфункција, докторот треба да го има во предвид кардиоваскуларниот статус на нивните пациенти, поради тоа што постои извесен степен на кардијален ризик асоциран со сексуалната активност. Силденафил има вазодилататорни својства кои резултираат со лесно и транзитивно намалување на крвниот притисок (види дел 5.1). Пред препишување на силденафил, докторите треба внимателно да ја разгледаат можноста пациентите со одредени постоечки болести несакано да реагираат на вазодилататорните својства на лекот, особено во комбинација со сексуална активност. Како пациенти со зголемена осетливост кон вазодилататори се вбројуваат оние пациенти со опструкција на левовентрикуларниот “outflow” (на пр. стеноза на аорта, хипертрофична опструктивна кардиомиопатија) или оние пациенти со редок синдром на мултипла системска атрофија која се карактеризира со тешко нарушена автономна контрола на крвниот притисок.

DEGRA 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 (пре-егзистирачки) 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 ерекtilна дисфункција, вклучително и силденафил, треба да се употребуваат со претпазливост кај пациенти со анатомска деформација на пенисот (како на пр. ангулација, фиброза на кавернозното тело или Peyroni-ева болест) или кај пациенти кои имаат состојби кои може да ги предиспонираат во пријапизам (како на пр. српеста анемија, мултипен миелом или леукемија)

Во пост-маркетиншкото искуство со силденафил се пријавени пролонгирани ерекции и пријапизам. Во случај на ерексија која перзистира подолго од 4 часа, пациентот треба веднаш да побара итна медицинска помош. Ако пријапизмот веднаш не се третира, може да резултира со оштетување на ткивото на пенисот и перманентен губиток на потенцијата.

Истовремена употреба со други PDE5 инхибитори или други третмани кои се користат во третман на ерекtilна дисфункција

Не се испитувани безбедноста и ефикасноста на комбинациите на силденафил со други инхибитори на PDE5, или со други третмани кои содржат силденафил (REVATIO) кои се наменети за белодробна артериска хипертензија (ПАН) или со други третмани за ерекtilна дисфункција. Затоа употребата на овие комбинации не се препорачува.

Ефекти на видот

Пријавени се спонтано дефекти во видот поврзани со употребата на силденафил и други PDE5 инхибитори (види дел 4.8). Пријавени се случаи и не-артериска anteriorna исхемична оптичка невропатија, ретка состојба, спонтано и во обсервациска студија поврзано со примената на силденафил и други инхибитори на PDE5 (види дел 4.8). Пациентите треба да се посоветуваат да во случај на појава на било каков ненадеен дефект на видот, да престанат да земаат DEGRA 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). Оваа појава е најизгледно да се јави во текот на првите 4 часа по апликацијата на силденафил. Со цел да се минимизира можноста за развој на постурална хипотензија, пред почетокот на третманот со силденафил, пациентите треба хемодинамски да се стабилизираат на терапијата со алфа блокатор. Треба да се земе во предвид примена на почетна доза од 25 mg (види дел 4.2). Докторите треба да ги советуваат пациентите како да постапат во случај на појава на симптоми на постурална хипотензија.

Ефекти врз крварењето

Податоци од *in vitro* испитувањата со употреба на човечки тромбоцити укажуваат дека силденафил го потенцира антиагрегациониот ефект на натриум нитропрусид. Нема податоци во однос на безбедноста од примената на силденафил кај пациенти со нарушување на коагулацијата или со активен пептичен улкус. Поради тоа, кај овие пациенти силденафил треба да се употребува само по внимателната процена на ризикот во однос на користа од третманот.

Овој прозвод содржи лактоза. DEGRA не треба да биде администрирана на мажи со ретко наследно нарушување асоцирано со интолеранција на галактоза, дефицит на Lарр лактаза или глюкоза-галактоза малапсорпција.

Жени

DEGRA не е индицирана за употреба кај жени.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Дејство на други медицински производи врз силденафил



In vitro испитувања

Метаболизмот на силденафил воглавно е посредуван преку изоформите на P450 (CYP) ензимите и тоа 3A4 (главен пат на метаболизам) и 2C9 (спореден). Поради тоа, инхибиторите на овие изоензими може да го намалат клиренсот на силденафил, а индукторите на овие изоензими може да го зголемат клиренсот на силденафил.

In vivo испитувања

Популационите фармакокинетски анализи на податоците од клиничките испитувања укажуваат на намалување на клиренсот на силденафил кога тој истовремено се администрира со инхибитори на CYP3A4 (како што се кетоконазол, еритромицин, циметидин). Иако кај овие пациенти не била регистрирана зголемена инциденца на несакани дејства, при ко-администрација на силденафил и инхибитори на CYP3A4, треба да се има во предвид примена на почетна доза од 25 mg.

Истовремената администрација на инхибиторот на HIV протеазата ритонавир, кој е високопотентен инхибитор на P450, при “steady state” состојба (500 mg 2 пати на ден) со силденафил (100 mg како единечна доза) резултирала со зголемување на C_{max} на силденафил за 300% (4 пати) и зголемување на AUC на силденафил за 1000% (11 пати). По 24 часа од коадминистрацијата плазматското ниво на силденафил се уште било околу 200 ng/ml, споредено со приближно 5 ng/ml при примена само на силденафил. Ова соодветствува со изразениот ефект на ритонавир врз голем број на супстрати за 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) и во било кој случај максималната доза на силденафил под ниеден услов не смее да е повисока од 25 mg за време од 48 часа.

Истовремената администрација со инхибиторот на HIV протеазата саквинавир, инхибитор на CYP3A4, при “steady state” (1200 mg, 3 пати на ден) со силденафил (100 mg како единечна доза) резултирала со зголемување на C_{max} на силденафил за 140% и зголемување на AUC на силденафил за 210%. Силденафил немал ефект врз фармакинетиката на саквинавир (види дел 4.2). Посилните инхибитори на CYP3A4, како што се кетоконазол и итраконазол, 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 тек на 5 дена) било регистрирано зголемување на системската изложеност кон силденафил (AUC) за 182%. Не било регистрирано влијание на азитромицин (500 mg на ден, во тек на 3 дена) врз AUC, C_{max} , T_{max} , константата на елиминација или полуживотот на силденафил или неговиот главен циркулирачки метаболит при коадминистрација на двата лека кај нормални здрави машки доброволци.

Кoadминистрација на циметидин (800 mg), инхибитор на цитохром P450 и неспецифичен инхибитор на CYP3A4, со силденафил (50 mg), кај здрави доброволци предизвикал зголемување на плазматските концентрации 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 плазматските нивоа на силденафил.

Единечна доза на антацид (магнезиум хидроксид/алуминиум хидроксид) не влијаела врз биорасположивоста на силденафил.

Иако не се изведени специфични испитувања за интеракции со сите медицински производи, податоците од популационите фармакокинетски анализи не укажуваат на ефекти врз фармакинетиката на силденафил при истовремен третман со инхибитори на CYP2C9 (како толбутамид, варфарин, фенитоин), инхибитори на CYP2D6 (како што се селективните инхибитори на повторното превземање на серотонин, трициклични антидепресиви), групата на тијазидни и сродни диуретици, диуретици кои штетат калиум, АКЕ инхибитори, блокатори на калциумови канали, бета блокатори или индуктори на CYP450 метаболизмот (како на пр. римфацин, барбитурати). Во студија спроведена на здрави машки доброволци, коадминистрација на антагонист на ендотели, босентан (индуктор на CYP3A4, CYP2C9 и можно на CYP2C19) при “steady state” (125mg, 2 пати на ден) со силденафил при “steady state” (80mg, 3 пати на ден), резултирало со намалување на AUC и C_{max} на силденафил за 62,6% и 55,4% соодветно. Затоа, истовремена употреба на силни CYP3A4 индуктори, како рифампин, се очекува да предизвика големо намалување на плазматските концентрации на силденафил.

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



Дејство на силденафил врз други медицински производи

In vitro испитувања

Силденафил е слаб инхибитор на изоформите на цитохром P450 ензимите 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). По апликација во препорачаните дози, се достигнува максимална плазматска концентрација на силденафил од околу $1 \mu M$ и не е веројатно дека DEGRA 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 дипиридамола.

In vivo испитувања

Со оглед на познатите ефекти на силденафил врз метаболната патека на азот оксид/цикличен гванозин монофосфат (cGMP) (види дел 5.1), докажано е дека силденафил ги потенцира хипотензивните ефекти на нитратите и неговата коадминистрација со донори на азот оксид или нитрати во било која форма е контраиндицирана (види дел 4.3).

Риоцигват: Во претклиничките студии, кога инхибиторите на PDE5 се комбинираат со риоцигват, е забележан дополнителен ефект во намалувањето на системскиот крвен притисок. Во клиничките студии, покажано е дека риоцигват ги појачува хипотензивните ефекти на инхибиторите на PDE5. Во популацијата која е евалуирана, нема потврда за подобрен клинички ефект на комбинацијата на овие лекови. Истовремена примена на риоцигват со инхибитори на PDE5, вклучувајќи го силденафил, е контраиндицирана (види дел 4.3).

Кај мал број на осетливи индивидуи, истовремената администрација на силденафил и алфа блокатори може да доведе до симптоматска хипотензија. Ова е најизгледно да се појави во првите 4 часа по апликацијата на силденафил (види дел 4.2 и 4.4).

Во три испитувања за специфични интеракции помеѓу лекови, кај пациенти со бенигна хиперплазија на простата (BPH) стабилизирани со терапија со доксазосин, истовремено биле администрирани алфа блокатор доксазосин (4 mg и 8 mg) и силденафил (25 mg, 50 mg или 100 mg).

Кај испитаниците вклучени во трите студии, била 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.

При ко-администрација на силденафил и доксазосин кај пациенти стабилизирани на терапија со доксазосин, ретко е регистрирана појава на постурална симптоматска хипотензија.

Биле 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 mg), иако овие лекови се метаболизираат преку 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 (50 mg) не го потенцира хипотензивниот ефект на алкохолот.

Екстраполираните податоци за следните класи на антихипертензивни лекови: диуретици, бета-блокатори, АКЕ инхибитори, антагонисти на ангиотензин II, антихипертензивни медицински производи (вазодилатори и антихипертензивни со централно дејство), блокатори на адренергични неврони, блокатори на калциумови канали и алфа-адренергични блокатори, не покажале 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, било регистрирано дополнително намалување на систолниот крвен притисок (при легната положба) од 8 mmHg. Соодветното намалување и дијастолниот крвен притисок (при легната положба) било 7 mmHg.

Овие дополнителни намалувања на крвниот притисок биле скоро исти со забележаните при апликација на силденафил како монотерапија кај здрави доброволци (види дел 5.1).

Силденафил (100 mg) не влијае врз фармакокинетиката на инхибиторите на HIV протеазата (саквинавир и ритонавир; обата супстрати за CYP3A4), при состојба на “steady state”.

Кај здрави машки доброволци, примената на силденафил во состојба на “steady state” (80 mg трипати на ден), резултирала со покачување на AUC на босентан за 49.8% и 42% покачување на C_{max} на босентан (125 mg два пати на ден).

4.6 Употреба за време на бременост и доене

DEGRA 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 во репродуктивните студии не се регистрирани релевантни несакани дејства.

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

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

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

Во тек на клиничките испитувања со силденафил пријавени биле појава на вртоглавица и заматен вид, па поради тоа пациентите треба да знаат каква е нивната реакција на DEGRA пред да возат автомобил или да управуваат со машини.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Безбедносниот профил на силденафил се базира од 9570 пациенти во 74 двојно-слепи, плацебо контролирани клинички испитувања. Најчесто пријавени несакани реакции во клиничките студии кај пациентите третирани со силденафил биле главоболка, црвенило на лицето, диспепсија, назална конгестија, вртоглавица, гадење, топлотни бранови, нарушување на видот, цијанопсија и заматен вид. Прикажани се несакани реакции на лекот, добиени од пост-маркетиншкото следење во период >10 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 како: многу чести (>10), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/100$), не толку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/1000$), ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/10000$).

Во секоја група со фреквенции, несаканите дејства се претставени според намалување на нивниот интензитет.

Табела1: Медицински важни несакани дејства регистрирани за време на клиничките испитувања, со инциденца на јавување повисока во однос на плацебо групата и медицински важни несакани дејства регистрирани при постмаркетиншкото следење.

Системски органи	Многу чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Не толку чести ($\geq 1/1.000$ и $< 1/100$)	Ретки ($\geq 1/10.000$ и $< 1/1.000$)
Инфекции и инфестации			Ринитис	
Пореметувања на имуниот систем			Пречувствителност	
Пореметување на нервниот систем	Главоболка	Замаеност	Поспаност, хипоастезија	Цереброваскуларен настан, транзитoren исхемичен напад, епилептичен напад*, повторна појава на напади*, синкопа
Пореметувања во видот (очите)		Визуелни пореметувања во боите**, визуелно пореметување, замаглен вид	Пореметување во солзниот апарат***, болка во окото, фотофобија, фотопсија, очна хиперимија, визуелна светлост, коњуктивитис	Не-артериска антериорна исхемична оптична невропатија (NAION)*, ретинална васкуларна оклузија*, ретинално крварење, атеросклеротична ретинопатија, ретинално пореметување, глауком, дефект во визуелното поле, диплопија, намален вид, миопија, астигматизам, честички во витреусот, пореметување во ирисот, мидријаза, гледање на Хало, едем на окото, отекување на окото, пореметување во окото, коњуктивална хиперимија, иритација во очите, абнормална сензација во очите, едем на очните капаци, дисколорација на склерата
Пореметувања во слухот и лавиринтот			Вртоглавица, тинитус	Глувост
Срцеви пореметувања			Тахикардија,	Неочекувана срцева смрт**, миокарден

			палпитации	инфаркт, вентрикуларна аритмија*, атријална фибрилација, нестабилна ангина
Васкуларни пореметувања		Црвенило на лицето, топлотни бранови	Хипертензија, хипотензија	
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања		Назална конгестија	Елиастаксис, синус конгестија	Стегнатост во грлото, назален едем, назална сувост
Гастроинтестинални пореметувања		Гадење, диспепсија	Гастроезофагеален рефлукс, повраќање, абдоминална болка во горниот абдомен, сува уста	Орална хипоастезија
Пореметување на кожата и субкутаните ткива			Исип	Стивен-Джонсон-ов синдром (SJS)*, *Токсична епидермална некролиза (TEN) *
Пореметувања на мускулоскелетниот систем и сврзното ткиво			Мијалгија, болка во екстремитетите	
Бубрежни и уринарни пореметувања			Хематурија	
Пореметувања на репродуктивниот систем и дојките				Пенилна хеморагија, пријапизам*, хематоспермија, зголемена ерекција
Општи пореметувања и состојби на местото на администрација			Болка во градите, замор, чувство на топлина	Иритабилност
Испитувања			Покачена срцева работа	

*Пријавени само во пост-маркетиншкото следење

**Дисторзии во гледањето на бои: хлоропсија, хромотопсија, цијанопсија, еритропсија и ксантопсија

***Пореметување во лакримацијата: суви очи, пореметување во солзењето и зголемена лакримација

Пријавување на суспектните несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во националниот центар за фармаковигиланца.

4.9 Предозирање

Во студии на доброволци со примена на единечна доза до 800 mg, несаканите дејства биле слични со оние забележани при пониски дози од лекот, но со поголем интензитет и инциденца на јавување. Апликацијата на дози од 200 mg не резултирале со зголемена ефикасност на лекот, но инциденцата на појава на несакани реакции била зголемена (главоболка, топлотни бранови, вртоглавица, диспепсија, назална конгестија, пореметен вид).

Во случај на предозирање треба да се применат стандардни супортивни мерки ако е потребно. Не се очекува да реналната дијализа го забрза клиренсот на силденафил бидејќи лекот во голем дел се врзува за протеините од плазмата и не се елиминира преку урината.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

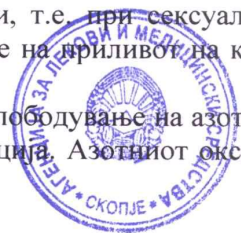
5.1 Фармакодинамски својства

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

Механизам на дејство

Силденафил е перорален лек за еректилна дисфункција. Во нормални услови, т.е. при сексуална стимулација ја возобновува нарушената еректилна функција преку зголемување на приливот на крв во penisот.

Физиолошкиот механизам кој е одговорен за ерекцијата на penisот вклучува ослободување на азотен оксид (NO) во кавернозното тело на penisот за време на сексуалната стимулација. Азотниот оксид



потоа го активира ензимот гванилат циклаза, што резултира со зголемени нивоа на цикличен гванозин монофосфат (сGMP), предизвикувајќи релаксација на мазните мускули во корпус кавернозум и овозможувајќи зголемен прилив на крв во пенисот.

Силденафил е потентен селективен инхибитор на специфичната фосфодиестераза тип 5 (PDE5) во корпус кавернозум, а PDE5 е ензим кој е одговорен за разградба на сGMP. Силденафил има периферна улога врз ерекциите. Силденафил нема директно релаксирачко дејство врз изолиран хуман корпус кавернозум, но силно го зголемува релаксирачкиот ефект на азотниот оксид (NO) во ова ткиво. Кога се активира патеката NO/сGMP, што се јавува за време на сексуална стимулација, инхибицијата на силденафил врз PDE5 резултира со зголемени нивоа на сGMP во кавернозното тело на пенисот. Поради тоа, за да може да се манифестира корисниот фармаколошки ефект на силденафил неопходна е сексуална стимулација.

Фармакодинамски ефекти

Испитувањата *in vitro* покажуваат дека силденафил е селективен за ензимот PDE5, кој е вклучен во процесот на ерекција. Неговото дејство врз PDE5 е многу посилено отколку врз дејството на останатите познати 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 PDE1 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 е сAMP-фосфодиестеразна изоформа вклучена во контролата на срцевата контрактилност.

Клиничка ефикасност и безбедност

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

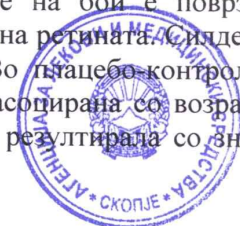
Силденафил предизвикува лесно и транзитивно намалување на крвниот притисок кое, во повеќето од случаите, не предизвикало клинички ефект. По перорална апликација на 100 mg силденафил, било регистрирано средно максимално намалување на систолниот крвен притисок во лежечка положба за 8.4 mmHg. Соодветната промена во дијастолниот крвен притисок во лежечка положба била 5.5 mmHg. Овие намалувања на крвниот притисок се конзистентни со вазодилаторните ефекти на силденафил, и најверојатно се последица на порастот на нивоата на сGMP во мазната мускулатура на крвните садови. Перорални единечни дози на силденафил до 100 mg на здрави доброволци не предизвикале клинички релевантни ефекти врз ЕКГ-то.

Во студија за хемодинамските ефекти при употреба на единечна перорална доза од 100 mg силденафил кај 14 пациенти со тешка коронарна болест (CAD) (>70% стеноза на најмалку една коронарна артерија), средниот систолен и дијастолен крвен притисок во мирување се намалил за 7% и 6%, споредено со почетната вредност. Средниот пулмонален систолен крвен притисок се намалил за 9%. Силденафил не покажал ефект врз срцевиот “output”, и не го нарушил протокот на крв низ стенозираните коронарни 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 антиангинозна терапија (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 биле регистрирани лесни и транзиторни промени во способноста за разликување на бои (сина/зелена) со употреба на Farnsworth-Munsell 100 hue тестот; овие ефекти не биле регистрирани 2 часа по апликацијата.

Механизмот асоциран со овие промени во способноста за разликување на бои е поврзан со инхибицијата на PDE6, ензим кој е вклучен во фототрансдукциската каскада на ретината. Силденафил нема ефект врз острината на видот или врз осетливоста за контрасти. Во плацебо контролирана студија со мал број пациенти со потврдена рана макуларна дегенерација асоцирана со возраста на пациентот (n=9), апликацијата на силденафил (единечна доза, 100 mg) не резултирала 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 единечна доза на силденафил од 100 mg на здрави доброволци, не биле забележани промени во мотилитетот или во морфологијата на сперматозоидите (видете дел 4.6).

Други податоци од клиничките испитувања

За време на клиничките испитувања, силденафил бил администриран на 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%). Следните групи на пациенти не биле застапени или биле исклучени од клиничките испитувања: пациенти со хируршка интервенција на пелвисот, пациенти по радиотерапија, пациенти со тешко ренално или хепатално нарушување и пациенти со одредени кардиоваскуларни болести (види дел 4.3).

Во испитувањата со фиксна доза, соодносот на пациенти кај кои по третманот со силденафил било регистрирано подобрување во ерекцијата бил следниот: 62% (25 mg), 74% (50 mg) и 82% (100 mg) споредено со 25% во плацебо групата. Во контролирани клинички студии, степенот на прекин на терапијата со силденафил бил низок и сличен со оној забележан кај плацебо групите.

Во сите студии, соодносот на пациенти кај кои било забележано подобрување на ерекцијата под дејство на силденафил бил 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 била 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 бргу се ресорбира. По перорална апликација на гладно, забележани се максимални плазматски концентрации кои се постигнуваат по 30-120 минути (во просек 60 минути). По перорална апликација средната апсолутна биорасположивост е 41% (опсег 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

Средниот волумен на дистрибуција (V_d) на силденафил при состојба на “steady-state” е 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-десметил 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.

Кај здрави доброволци кои примиле силденафил (100 mg единечна доза), помалку од 0.0002% (просечно 188 ng) од внесената доза била присутна во ејакулатот 90 минути по апликација на лекот.

Биотрансформација

Силденафил доминантно се метаболизира преку CYP3A4 (главен метаболен пат) и CYP2C9 (спореден) хепаталните микрозомални изоензими. Главниот циркулирачки метаболит настанува со N-деметилацијата на силденафил. Овој метаболит има селективно дејство кон фосфодиестеразата слично на силденафил, а во *in vitro* услови ефектот на PDE5 изнесува околу 50% од ефектот на



основниот лек. Плазматските концентрации на овој метаболит се околу 40% од оние забележани за силденафил. N-десметил метаболитот подлежи на понатамошен метаболизам со краен полуживот од околу 4 часа.

Елиминација

Тоталниот клиренс на силденафил од телото е 41 L/h со резултантна 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 администрираната перорална доза), а во помал дел преку урината (околу 13% од администрираната перорална доза).

Фармакокинетика кај посебни групи на пациенти

Постари пациенти

Здравите постари доброволци (65 години и над) имаат намален клиренс на силденафил, што резултира со околу 90% повисоки плазматски концентрации на силденафил и неговиот активен N-десметил метаболит, споредено со концентрациите забележани кај здрави помлади доброволци (18-45 години). Поради разликите кои постојат во врзувањето за плазматските протеини во зависност од возраста, зголемувањето на плазматската концентрација на слободен силденафил изнесувало околу 40%.

Пациенти со ренална инсуфициенција

Кај доброволци со лесно до умерено ренално оштетување (клиренс на креатинин =30-80 ml/мин), не била регистрирана промена во фармакокинетиката на силденафил по перорална апликација на единечна доза од 50 mg. Било регистрирано зголемување на средните вредности за AUC и C_{max} на N-десметил метаболитот за 126% и 73%, споредено со вредностите регистрирани кај доброволци на иста возраст без ренални оштетувања. Но. овие разлики немаат статистичка значајност ако се има во предвид високата интер-субјект варијабилност. Кај доброволците со тешко ренално оштетување (клиренс на креатинин <30 ml/мин), клиренсот на силденафил бил намален, што резултирало со просечно зголемување на AUC и C_{max} за 100% и 88%, споредено со вредностите регистрирани кај доброволци на иста возраст без ренални оштетувања. Исто така, регистрирано е сигнификантно зголемување на вредностите за AUC и C_{max} на N-десметил метаболитот од 79% и 200%.

Пациенти со хепатална инсуфициенција

Кај доброволците со лесна до умерена хепатална цироза (Child-Pugh A и B), клиренсот на силденафил бил намален, што резултирало со зголемување на AUC (84%) и C_{max} (47%) во споредба со вредностите регистрирани кај доброволци на иста возраст без хепатално оштетување. Не е испитувана фармакокинетиката на силденафил кај пациенти со тешко оштетување на хепаталната функција.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Претклиничките податоци од конвенционалните испитувања за безбедноста, 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 експииенси

- Микрокристална целулоза;
- Калциум хидроген фосфат, безводен;
- Кроскармелоза натриум;
- Магнезиум стеарат;
- Индиго кармин (E132);
- Хидроксипропил метилцелулоза;
- Лактоза монохидрат;
- Титаниум диоксид (E171);
- Триацетин;
- Железен оксид жолт (E172).



6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

48 месеци.

6.4 Начин на чување

Лекот чувајте го на температура под 25°C.

Да се чува подалеку од дофат на деца!

6.5. Природа и содржина на пакувањето

DEGRA 50 и 100 mg

Блистер пакувања, едната страна е транспарентна PVC/Al фолија, а другата страна е печатена алуминиумска фолија.

Секој блистер содржи 4 таблети.

6.6 Отстранување на неупотребениот производ, односно отпадниот материјал

Неупотребената количина од лекот треба да се одстрани во согласност со важечките прописи.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Производител

DEVA HOLDING A.S. - Текирдаг, Турција

Носител на решението за промет

РИФАМ д.о.о., ул., Мара Угриноска“ бр.144

Гостивар, Република Македонија.

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Degra 50 mg филм-обложени таблети:

Degra 100 mg филм-обложени таблети:

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

Degra 50 mg филм-обложени таблети: 07.07.2014

Degra 100 mg филм-обложени таблети: 07.07.2014

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември, 2018

